



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS EN EL  
EJE REPRODUCTIVO DE LA YEGUA**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA

LAURO EMMANUEL CONTRERAS NAVARRO

ASESORES:

MVZ, PhD LUIS ALBERTO ZARCO QUINTERO

MVZ, MSc, PhD, ACVIM MARÍA MASRI DABA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016

Página | I



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIA

A Dios, a mis padres, Juan y Ramos, a sus padres, especialmente a mi abuelo Rodolfo <sup>†</sup>, que se alegraba siempre a mi regreso, a mi tía Adela <sup>†</sup> quien siempre estuvo dispuesta a brindarme su apoyo pese a todo, durante esta etapa de mi vida (Ya solo nos faltaba un poquito, pero lo logramos.)

No importa lo que sea Dios para ti, si no lo que representa.

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de ser parte de ella. A mí querida Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y sus centros de enseñanza por formarme como Médico Veterinario Zootecnista y brindarme a esos increíbles maestros que siempre estuvieron dispuestos a resolver mis dudas y ser modelos en mi vida profesional. Al departamento de Medicina y Zootecnia de Équidos y a todo su personal, por su apoyo durante la carrera. Al personal del área de clínica de bovinos que aparte de ser excelentes maestros son excelentes personas. A la clínica de equinos Diteq del Hipódromo de las Américas, y a su personal especialmente al MVZ. Roberto Juárez y al MVZ. MSC. Erik Pérez.

A todos mis profesores que se esmeraron por brindar lo mejor en cada clase para formar buenos MVZ, a esos maestros que fueron más allá de las buenas clases para convertirlas en excelentes. Para todos ellos mis más amplios agradecimientos y admiración. Al MV PhD Bouda Jan por ser no solo uno de mis mejores maestros de la profesión sino también de la vida. Gracias por su amistad. A la MVZ Leticia Galindo Rodríguez por todo el apoyo brindado en el servicio social y sus consejos.

A mis asesores, a la MVZ, MSc PhD ACVIM Maria Masri Daba, que siempre ha impulsado mi formación profesional, por la oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo en la Clínica Diteq y por incluirme en algunos de sus proyectos, a mi asesor MVZ, PhD Luis Alberto Zarco Quintero que siempre ha estado dispuesto a apoyarme, motivándome para ser mejor persona y mejor profesional, y por hacer que me encantara la reproducción animal.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Agradezco a mí Dios por brindarme todas las herramientas necesarias para librar los obstáculos que se han presentado en mi vida

Mi sincera gratitud a todos aquellos que me ayudaron a lograr esta meta, a mis padres que son cómplices de mis múltiples locuras. A mi padre, le agradezco su amor, apoyo, consejo, tiempo, por la capacidad de entender mis sueños y soñar conmigo, por mostrarme lo hermoso de esta profesión y compartir su experiencia conmigo. A mi mamá por ese amor sin igual, por hacerme la vida más fácil, por hacerme cada día mejor, por ser mi confidente y estar a mi lado apoyándome hombro a hombro. A mi hermana Alina y a mis dos amores Alice y Aylen, esas sobrinas hermosas que me motivan, gracias por su amor. A mi prima Alma Rosalía que ilustró este trabajo. A la familia de mis padres por estar ahí siempre. A la familia Zaragoza Carmona que siento tan mía y que me ha ayudado tanto. A mis amigos que me han acompañado en tantas aventuras y que aún nos faltan vivir más. *(No incluyo nombres porque no quiero pasar por alto a alguien).*

A los caballos que son seres maravillosos, complejos para entender pero fáciles para amar, A los que han sido parte de mi familia y especialmente a mi yegua *Tormenta* que fue una de las culpables de que yo estudiara veterinaria, y a *Gandul* que fue el que me ayudó a elegir el tema de este trabajo. A mis fieles compañeros; Santiago<sup>1</sup>, Max<sup>1</sup> y Duquesa<sup>1</sup>.

## RESUMEN

El siguiente trabajo tuvo como objetivos la recopilación y revisión de literatura actualizada de la neuroendocrinología del ciclo reproductivo en la yegua y las principales alteraciones en el eje neuroendocrino de la reproducción (H-H-G), integrando las bases de la reproducción equina, con aspectos de medicina interna. El trabajo busca ser un documento accesible para el lector, y contribuir al conocimiento, brindando información depurada y actual sobre los siguientes temas en la yegua; el eje neuroendocrino de la reproducción (eje hipotálamo-hipófisis- gonadal) y sus componentes, el ciclo reproductivo y su regulación neuroendocrina, el abordaje diagnóstico de la salud reproductiva y las alteraciones neuroendocrinas en el eje reproductivo (alteraciones del hipotálamo, de la hipófisis, del ovario y de la función lútea) La metodología empleada para la realización de este trabajo fue, la búsqueda bibliográfica en fuentes primarias de información, con ayuda de buscadores PubMed y Google Académico, donde se buscaron artículos científicos de revistas indizadas. Como conclusión: La endocrinología se encuentra en continua evolución, con eslabones aun por entender del eje neuroendocrino de la reproducción (H-H-G). Las alteraciones en el eje (H-H-G) modifican el ciclo estral causando subfertilidad y pérdidas para la industria ecuestre. El nivel más afectado son los ovarios por estimulación hipofisaria. Actualmente se conoce más acerca de la fisiopatología de las alteraciones que afectan el eje reproductivo, posibilitando un mejor manejo de los pacientes, ofreciendo mejores tratamientos y obteniendo resultados satisfactorios. Sin embargo toda la información actual sobre estos temas se limita a un grupo reducido de investigadores.

**Palabras claves:** neuroendocrino, reproducción, yegua, alteraciones, ciclo reproductivo, subfertilidad, hipotálamo, hipófisis, ovario.

## ABSTRACT

The objectives of this work were to review and summarize recent bibliography on neuroendocrinology of the reproductive cycle in the mare, as well as the main alterations of the reproductive neuroendocrine axis (H-H-G), integrating basic aspects of equine reproduction with internal medicine aspects. The work aims to be an accessible document for the reader, and to contribute to knowledge, offering current and refined information on the following subjects in the mare; the neuroendocrine axis of reproduction (hypothalamus-pituitary-gonadal axis) and its components, the reproductive cycle and its neuroendocrine regulation, the assessment of reproductive health and diagnosis of neuroendocrine alterations in the reproductive axis (alterations of the hypothalamus, the pituitary gland, the ovary and luteal function) The methodology used to accomplish the objectives was a bibliographical search in primary sources of information, with the help of finders PubMed and Google Scholar to locate relevant scientific articles on indexed journals. It is concluded that endocrinology is in continuous evolution, with links not yet understood to the reproductive neuroendocrine axis (H-H-G). Alterations in the H-H-G axis modify the estrous cycle, causing subfertility and losses to the equestrian industry. The most affected level is the ovarian level by pituitary stimulation. Now more is known about the physiopathology of the alterations that affect the reproductive axis, making possible a better handling of patients and to offer better treatments to obtain satisfactory results. However, the current information on these subjects is limited to a reduced group of investigators.

**Keywords:** neuroendocrine, reproduction, mare, alterations, reproductive cycle, subfertility, hypothalamus, pituitary, ovary.

## **C O N T E N I D O**

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES	III
AGRADECIMIENTOS PERSONALES	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ASPECTOS GENERALES DEL EJE NEUROENDOCRINO EN LA REPRODUCCIÓN.....	5
Conceptos generales.....	5
¿Qué es una hormona y quien las estudia?.....	5
Mecanismos de transmisión de señales hormonales.....	5
Clasificación de las hormonas .....	7
Funciones generales del sistema neuroendocrino y el eje neuroendocrino de la reproducción.....	7
Funciones generales del sistema endocrino.....	7
Eje neuroendocrino de la reproducción.....	8
Función hormonal, selectividad de acción y receptores hormonales. ...	9
Función hormonal .....	9
Selectividad de acción hormonal.....	11
Receptores hormonales .....	11
Regulación de la secreción y actividad hormonal.....	15
Síntesis, transporte, unión a receptores, metabolismo y excreción hormonal.....	16

Hormonas polipeptídicas.....	16
Hormonas esteroides.....	17
Aminas .....	18
Prostaglandinas .....	19
3. GLÁNDULAS ENDOCRINAS QUE INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN LA REPRODUCCIÓN DE LA YEGUA .....	20
El hipotálamo equino .....	20
La hipófisis equina .....	22
Adenohipófisis .....	22
Neurohipófisis.....	23
El ovario equino .....	24
Células de la teca y células de la granulosa .....	25
Cuerpo Lúteo (CL).....	26
La glándula pineal equina .....	26
4. HORMONAS PRIMARIAS DE LA REPRODUCCIÓN EN LA YEGUA .....	27
Hormonas hipotalámicas liberadoras/inhedoras .....	27
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).....	27
Hormona liberadora de la adenocorticotropina (CRH).....	28
Dopamina.....	28
Hormonas de la Hipófisis.....	29
Hormonas de la adenohipófisis.....	29
Hormonas de la neurohipófisis .....	30
Hormonas gonadales .....	31

Estrógenos (17 $\beta$ -estradiol y estrona).....	31
Andrógenos.....	32
Progesterona.....	33
Inhibina.....	33
Hormona antimulleriana .....	34
Hormona de la glándula pineal .....	34
Melatonina.....	34
Hormonas uterinas .....	35
Prostaglandina F <sub>2<math>\alpha</math></sub> (PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> ).....	35
Oxitocina .....	35
Hormonas placentarias .....	35
Gonadotropina coriónica equina eCG .....	35
5. FACTORES DE CRECIMIENTO INVOLUCRADOS EN EL CICLO ESTRAL DE LA YEGUA.....	37
Clasificación de los factores de crecimiento.....	37
Mecanismo de acción .....	37
6. CICLO REPRODUCTIVO DE LOS EQUINOS .....	40
Actividad reproductiva y duración del ciclo reproductivo .....	40
Regulación endocrina del ciclo estral .....	41
Función hipotalámica .....	41
Función de la hipófisis y la liberación de gonadotropinas .....	43
Desarrollo folicular, producción de hormonas foliculares y ovulación .....	44

Función lútea .....	50
Luteólisis .....	51
Cambios durante el ciclo estral en útero, vagina y endometrio.....	54
Regulación de la actividad reproductiva estacional.....	56
Comportamiento reproductivo .....	61
7. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA SALUD REPRODUCTIVA DE LA YEGUA.....	66
Introducción .....	66
Reseña, historial reproductivo y anamnesis .....	67
Examen Físico General.....	68
Examinación de los genitales externos .....	69
Examen de la vulva.....	69
Descargas .....	69
Clítoris .....	70
Glándulas mamarias.....	70
Examinación del tracto genital interno.....	70
Cérvix.....	71
Útero y pliegues del endometrio.....	71
Ovarios .....	72
Examen vaginal.....	72
Espéculo o vaginoscopio.....	72
Digital .....	73
Estudios especiales .....	73

8. REVISIÓN DE ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS EN EL EJE REPRODUCTIVO DE LA YEGUA .....	74
Alteraciones del hipotálamo .....	76
Alteraciones en la hipófisis .....	76
Síndrome de la pars intermedia equina .....	77
Patologías del ovario .....	87
Disfunción ovárica relacionada con la edad .....	87
Tratamientos hormonales exógenos .....	88
Foliculos anovulatorios hemorrágicos .....	90
Tumor de las células de la granulosa y la teca .....	101
Anormalidades de la función lútea .....	111
Cuerpo lúteo persistente idiopático .....	111
Acortamiento de la fase lútea (luteólisis prematura) .....	120
Insuficiencia lútea primaria .....	121
Insuficiencia lútea secundaria .....	125
9. MATERIAL Y MÉTODOS .....	128
10. ANÁLISIS Y CONCLUSIONES .....	129
11. TRABAJOS CITADOS .....	132
12. LISTA DE FIGURAS .....	140
13. LISTA DE CUADROS .....	144

## 1. INTRODUCCIÓN

*Quirón, el Centauro, un ser sapiente mitad humano y mitad  
caballo que educaba a los héroes y enseñaba medicina.  
¿Su receta para los que sufrian heridas y enfermedades?  
“Monta un caballo y alegra tu espíritu”  
MITOLOGÍA GRIEGA.*

La medicina veterinaria y zootecnia, al ser una carrera muy versátil brinda una amplia gama de oportunidades para su ejercicio. Una de ellas es la capacitación y atención de los pueblos y sociedades rurales. Durante un periodo de 6 meses que abarcó del 10 de agosto del 2015 al 12 de febrero del 2016, se brindaron servicios médicos veterinarios y zootécnicos como servidor social en el norte del estado de Puebla, abarcando las regiones: Sierra nor-oriental, sierra norte y valle Serdán. El diagnóstico de situación reveló que uno de los principales problemas en todos los sistemas productivos en diferentes especies es “la escasa o nula tecnología en la reproducción animal”.

En el caso de los equinos el problema diagnosticado yace especialmente en el desconocimiento de la función reproductiva, en creencias de que la subfertilidad es normal en esta especie y en la escasa atención que algunos propietarios prestan a la reproducción de sus caballos. Este servicio social permitió observar diferentes alteraciones en el ciclo reproductivo de las yeguas de la zona, brindó la oportunidad de integrar dos áreas de interés, la reproducción y la medicina interna en equinos. Finalmente, tomando en cuenta la importancia que representa la subfertilidad en caballos tanto en la zona en la que se trabajó como a nivel de la hípica mundial, se decidió realizar una revisión de literatura sobre la neuroendocrinología reproductiva de la yegua y las principales alteraciones neuroendocrinas que afectan su ciclo reproductivo.

El sistema neuroendocrino inicia, coordina y regula el proceso de la reproducción al igual que la mayoría de los procesos orgánicos (Hafez et al., 2002). La integración neuroendocrina reproductiva se manifiesta en la relación entre el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas (eje neuroendocrino de la reproducción). Cada uno de estos niveles produce y secreta hormonas (Gore, 2008); que de manera simple se han definido como agentes reguladores que se transportan por medio de la circulación (Dickson , 1994). Cada nivel responde selectivamente a las funciones de las hormonas producidas por otros niveles (Gore, 2008). Las hormonas primarias de la reproducción, junto con los factores de crecimiento y otros estímulos hacen posible la reproducción equina. Las variabilidades en las concentraciones hormonales influyen sobre los cambios fisiológicos que se producen en diversos órganos y en la conducta durante el ciclo reproductivo de la yegua. Por lo tanto, muchas alteraciones en el eje neuroendocrino tienen el potencial de causar problemas en la fertilidad de la yegua.

La subfertilidad en la yegua se asocia comúnmente a secuelas de problemas obstétricos, desordenes del tracto genital relacionados con la edad, o problemas de manejo. La infertilidad verdadera y la subfertilidad epidémica son muy poco comunes en yeguas (Ricketts & Thoedsson , 2007). A pesar de que (tradicionalmente algunos autores) se ha señalado que la yegua posee una baja capacidad reproductiva (Vanegas-Real, 2005), la información estadística confiable muestra todo lo contrario (Ricketts & Thoedsson , 2007).

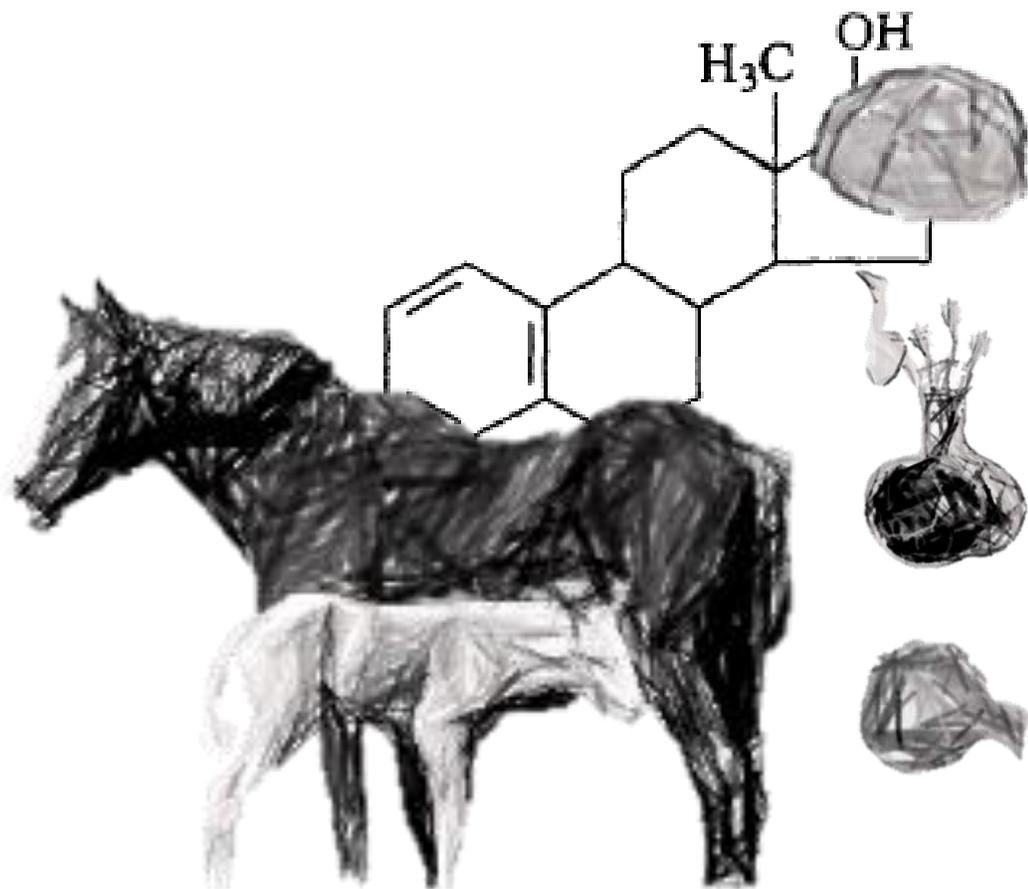
Diversos autores han enlistado diferentes patologías no infecciosas en la yegua, incluyéndose las principales alteraciones reproductivas que causan infertilidad y que son producidas por un desbalance hormonal; síndrome de Cushing equino, tratamientos hormonales exógenos,

presencia de folículos anovulatorios hemorrágicos, tumor de las células de la granulosa y la teca, cuerpo lúteo persistente idiopático, acortamiento de la fase lútea e insuficiencia lútea (Allen, 1994; McCue , 2001; England, 2005; Christensen et al., 2010). Sin embargo la información contenida en estos documentos es escasa y no actualizada, por lo que para este trabajo se buscó ampliarla con fuentes recientes.

El objetivo del presente trabajo es recopilar y revisar literatura actualizada sobre la neuroendocrinología del ciclo reproductivo de la yegua, así como de las principales alteraciones neuroendocrinas que afectan su eje reproductivo, buscando integrar la reproducción equina con aspectos de medicina interna. Se pretende generar un documento accesible para el lector y contribuir a su conocimiento.

# SECCIÓN 1

## NEUROENDOCRINOLOGIA DEL CICLO REPRODUCTIVO DE LA YEGUA



## 2. ASPECTOS GENERALES DEL EJE NEUROENDOCRINO EN LA REPRODUCCIÓN

*No teníamos palabra para designar al extraño animal que trajo el hombre blanco-el caballo-, por eso lo llamamos sunka wakan, "perro santo".  
CIERVO COJO, médico sioux.*

### Conceptos generales

#### ¿Qué es una hormona y quien las estudia?

La ciencia que se encarga del estudio de las hormonas y su función es la endocrinología (Zarco-Quintero, 2009). El término hormona fue utilizado por primera vez en 1904 por Bayliss y Sterling (Squires, 2003). Se ha definido a las hormonas como productos químicos sintetizados por células específicas y transportadas por el sistema vascular a bajas concentraciones para actuar sobre otras células, las cuales poseen receptores específicos. Aunque en general se considera que las hormonas son secretadas en células de glándulas endócrinas, existen hormonas que son sintetizadas en diferentes células y tejidos, sin ser propiamente órganos endocrinos específicos (Greco & Stabenfeldt, 2014).

#### Mecanismos de transmisión de señales hormonales

Aunque se ha definido de una manera simple a las hormonas como agentes reguladores que se transportan por medio de la circulación general (Dickson, 1994), también existen otros mecanismos de transmisión de señales hormonales, tales como: a) Las neuro-hormonas, que son secretadas por neuronas y transportadas por la circulación general o por la circulación portal hipotálamo-hipofisiaria hasta la célula diana. b) Las hormonas paracrinas, que se difunden por medio de líquidos intersticiales a células adyacentes. c) Hormonas autocrinas, las

cuales actúan sobre la propia célula que las ha secretado y d) Hormonas exocrinas, las cuales son secretadas hacia el exterior del organismo (feromonas) (Squires, 2003). (Imagen 1)

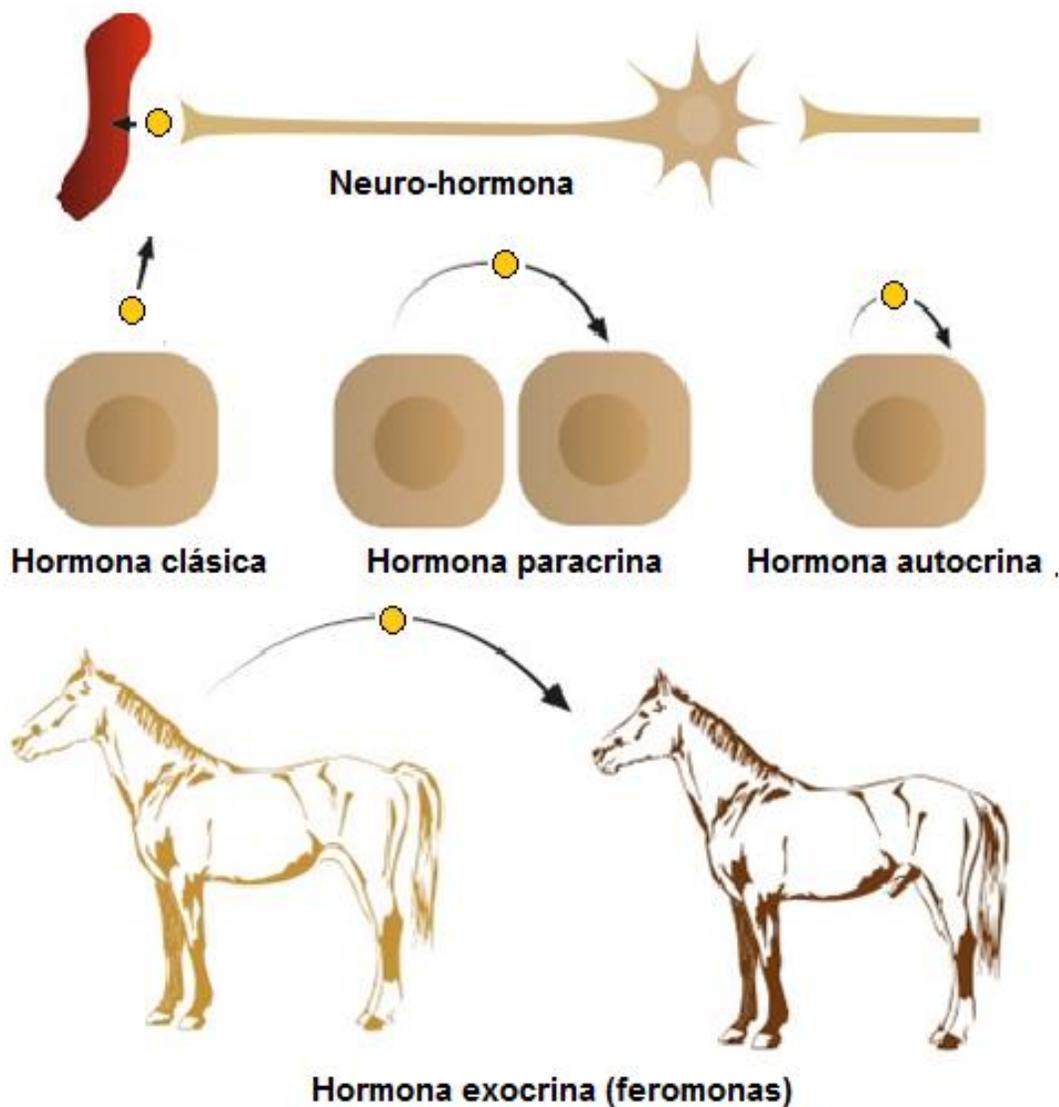


Imagen 1 Mecanismos de transmisión de señales hormonales; Neuro-hormona, hormona clásica, hormona paracrina, hormona autocrina y hormona exocrina (feromonas).

## Clasificación de las hormonas

Según su estructura química, las hormonas se clasifican en cuatro grupos: polipéptidos, esteroides, aminas y prostaglandinas (Zarco-Quintero, 2009; Vera-Ávila et al., 2010). (Imagen 2)

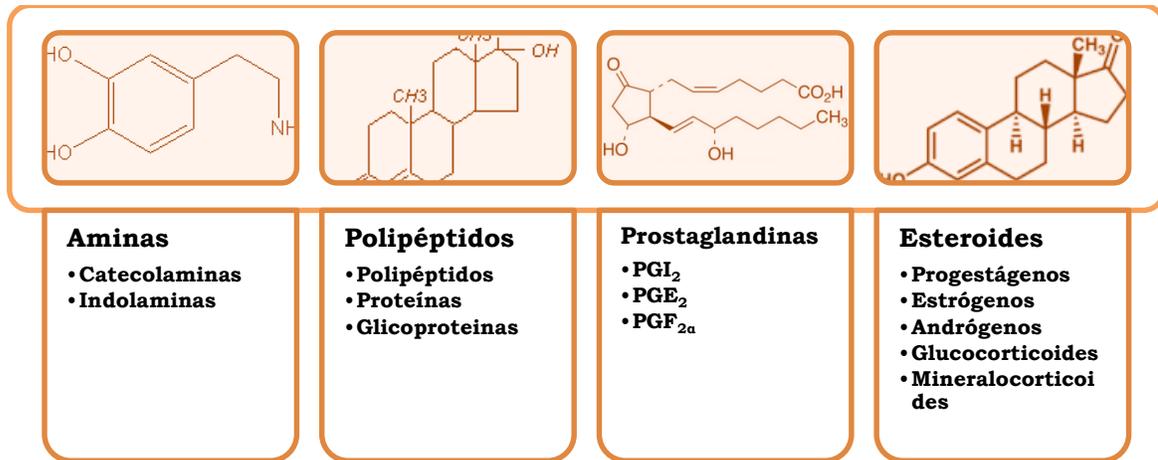


Imagen 2 Clasificación química de las hormonas (aminas, polipéptidos, prostaglandinas y esteroides)

## Funciones generales del sistema neuroendocrino y el eje neuroendocrino de la reproducción.

### Funciones generales del sistema endocrino

El sistema endocrino y el sistema nervioso funcionan para iniciar, coordinar o regular la gran mayoría de los procesos orgánicos (Hafez et al., 2002). Su trabajo conjunto posibilita una respuesta a estímulos internos y externos del animal. La integración neuroendocrina se manifiesta claramente en la relación funcional entre el hipotálamo y la hipófisis (Zarco-Quintero & Caballero-Chacón, 2010). El sistema nervioso actúa de manera rápida y con efectos de corta duración, mientras que la acción hormonal es relativamente lenta y de acción prolongada, por lo que sus efectos duran de minutos a días, haciendo

posible el control de funciones complejas como el metabolismo energético, el crecimiento y la reproducción (Greco & Stabenfeldt, 2014).

### Eje neuroendocrino de la reproducción

El eje neuroendocrino de la reproducción consta de tres niveles interdependientes de organización: El cerebro (específicamente el hipotálamo), la hipófisis y las gónadas (ovario y testículo) (Imagen 3). Cada uno de estos niveles produce hormonas específicas, y cada nivel responde a las hormonas producidas por los otros niveles (Gore, 2008). La función neuroendocrina de la reproducción es regulada por alrededor de 1.000 neuronas en el hipotálamo que sintetizan y secretan un péptido de 10 aminoácidos, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La liberación de GnRH es el estímulo principal para el resto del eje reproductivo (Gore, 2008). (Se abundará en el capítulo. 4.). El hipotálamo es rico en receptores para diversos neurotransmisores, para hormonas esteroides sexuales y para otras hormonas que, junto con las neuronas productoras de GnRH, forman una red neuronal que controla la fisiología reproductiva y el comportamiento (Gore, 2008).

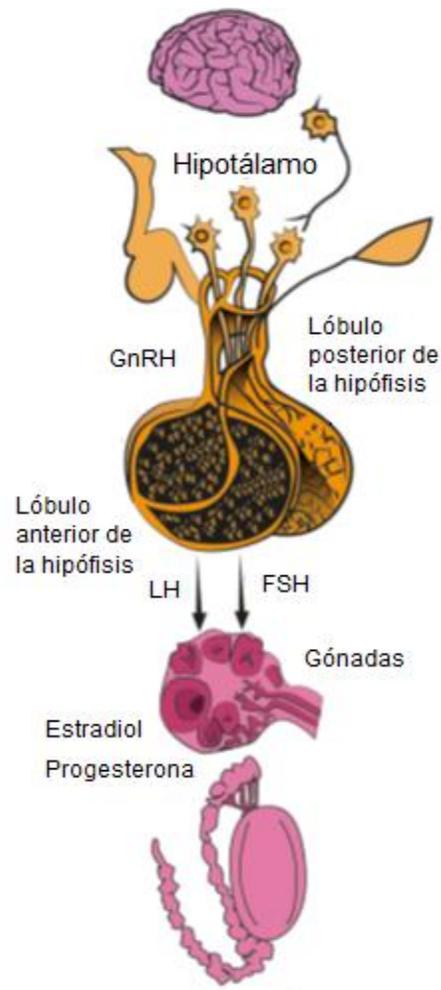


Imagen 3 Eje neuroendocrino de la reproducción. Modificado de (Hafez et al., 2002)

## **Función hormonal, selectividad de acción y receptores hormonales.**

### **Función hormonal**

Las hormonas están implicadas en el mantenimiento de la homeostasis y la regulación de la homeorresis, estados que se mantienen principalmente gracias a mecanismos de retroalimentación negativa (Squires, 2003), donde un aumento en la secreción de la hormona conduce a un descenso de la secreción de la hormona trópica (Vera-Ávila et al., 2010; Greco & Stabenfeldt, 2014). (Imagen 4)

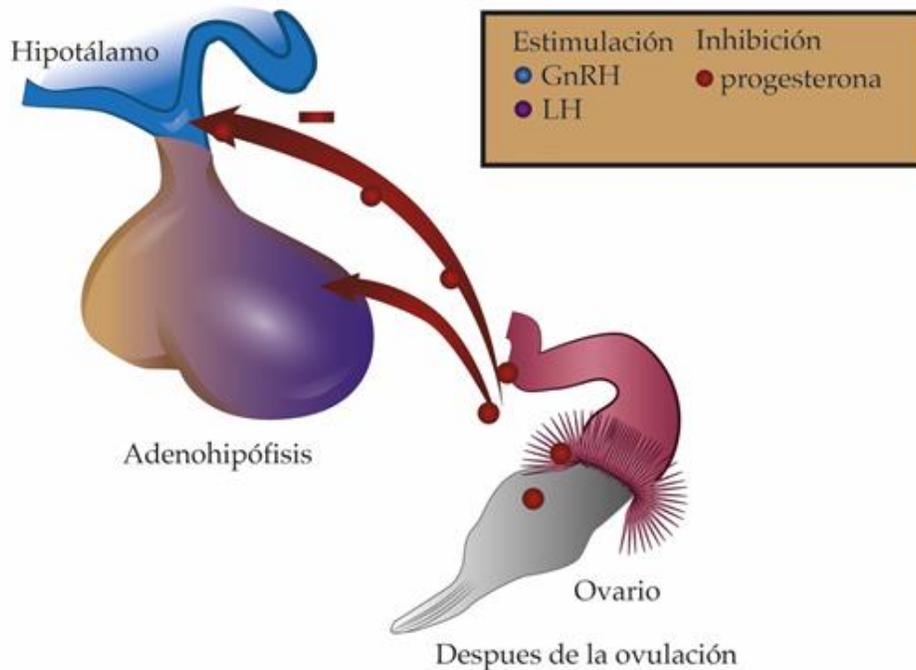


Imagen 4 Retroalimentación negativa, la progesterona inhibe la secreción de GnRH y a su vez inhibe directamente en la hipófisis la secreción de gonadotropinas.

En algunos casos, aunque poco comunes, la regulación de la secreción hormonal se da por retroalimentación positiva (Squires, 2003) (Imagen 5), donde el incremento en la concentración de una hormona estimula la secreción de otra hormona, que a su vez provoca un aumento del estímulo original (Vera-Ávila et al., 2010).

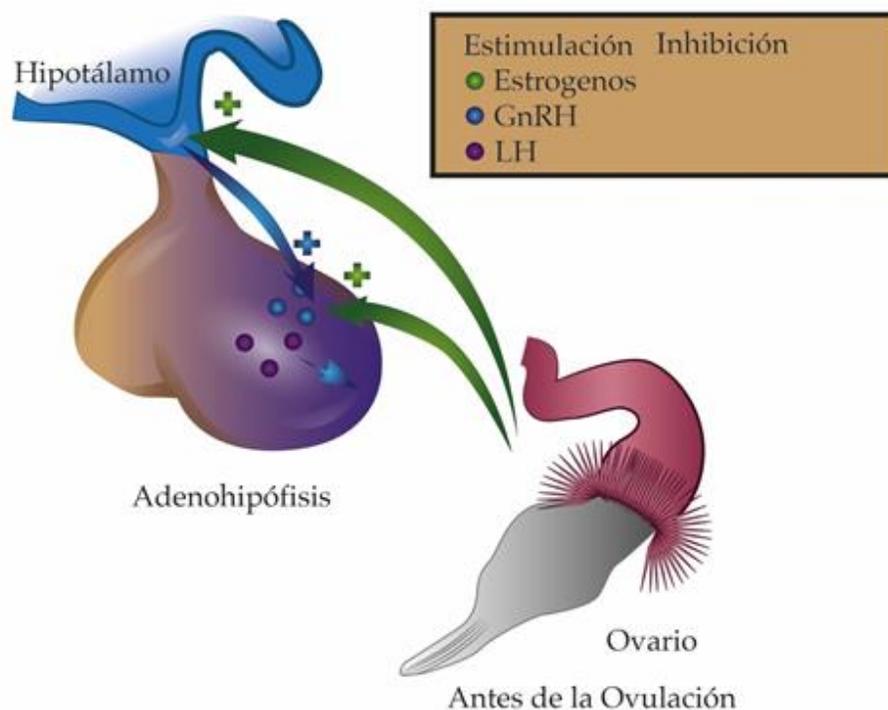


Imagen 5 Retroalimentación positiva, GnRH estimula la secreción de LH, que estimula al folículo dominante para producir estrógenos. Estos a su vez estimulan al hipotálamo y a la hipófisis para secretar más GnRH y LH, lo que resulta en el pico preovulatorio de LH.

Las hormonas provocan cambios en el metabolismo celular, pero son incapaces de inducir nada que la célula no fuera capaz de hacer previamente. Pueden activar genes, alterar la velocidad catalítica de enzimas y alterar la permeabilidad de la membrana celular. (Squires, 2003)

## **Selectividad de acción hormonal**

La selectividad de acción es determinada por el mecanismo mediante el cual se hace llegar la hormona hasta la célula diana y por la presencia de receptores específicos en dicha célula. Estos son proteínas específicas presentes en las células que se unen en forma específica y con alta afinidad a una hormona en particular; en términos generales existen dos tipos, los receptores de membrana y los receptores intracelulares (Squires, 2003).

## **Receptores hormonales**

Los receptores hormonales desempeñan tres funciones importantes relacionadas y asociadas con la función de las hormonas. 1. Los receptores tienen alta especificidad por una hormona. 2. El número y la afinidad de los receptores afectan la magnitud de la respuesta de la célula blanco. 3. Son fundamentales en la transducción de la señal hormonal hacia el interior de la célula blanco (Dickson , 1994).

### ***Receptores de membrana***

Las hormonas que por su naturaleza química son hidrosolubles, como los polipéptidos, proteínas, aminas y algunas prostaglandinas, no pueden atravesar la membrana plasmática, por lo que se unen a receptores de membrana en la porción extracelular. Al unirse a su ligando (hormona), los receptores de la membrana plasmática sufren una modificación en la conformación de su porción intracelular, lo que hace que en el interior de la célula se generen uno o más “segundos mensajeros”, además de cambios en la propia membrana. Estos regulan los fenómenos intracelulares que constituyen la respuesta de la célula blanco a la presencia de la hormona (Dickson , 1994).

El primer “segundo mensajero” descubierto y por lo tanto el más estudiado y conocido es el Adenosin monofosfato cíclico (AMPc), que se produce cuando la formación del complejo hormona-receptor en la membrana plasmática induce cambios al interior de la célula, que resultan en la activación de una enzima, la adenilciclase. El AMPc producido por la adenilciclase activa, se une a la proteína cinasa A (PKA), que al ser activada por el AMPc fosforila proteínas específicas que son responsables de la respuesta biológica (Greco & Stabenfeldt, 2014).

*(Imagen 6)*

Otros segundos mensajeros son el inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) y el diacilglicerol, productos ambos del metabolismo del fosfatidil inositol por acción de la fosfolipasa C, que es activada por la unión entre una hormona y sus receptores membranales. También actúan como mensajeros el calcio citoplasmático y su receptor intracelular, la calmodulina. Una acción importante del IP<sub>3</sub> es la apertura de canales de calcio en la membrana del retículo endoplásmico lo que permite la salida de calcio desde dicho organelo hacia el citoplasma. Por su parte, el diacilglicerol puede activar a la proteína quinasa C que fosforila proteínas específicas, o a la fosfolipasa A, que libera ácido araquidónico desde fosfolípidos membranales, lo que conduce a la formación de moléculas de la familia de las prostaglandinas. La respuesta biológica a la interacción de una hormona proteica o peptídica con sus receptores membranales es generalmente rápida, ya que se lleva a cabo principalmente activando enzimas ya existentes (Greco & Stabenfeldt, 2014). Otras familias de receptores hormonales de membrana poseen actividad de cinasa de tirosina en su porción interna, por lo que al producirse la unión hormona-receptor la porción interna del receptor se activa y fosforila proteínas específicas. Por último, otra familia de

receptores se asocian en su porción interna a cinasas de tirosina (que no forman parte del propio receptor), activándolas.

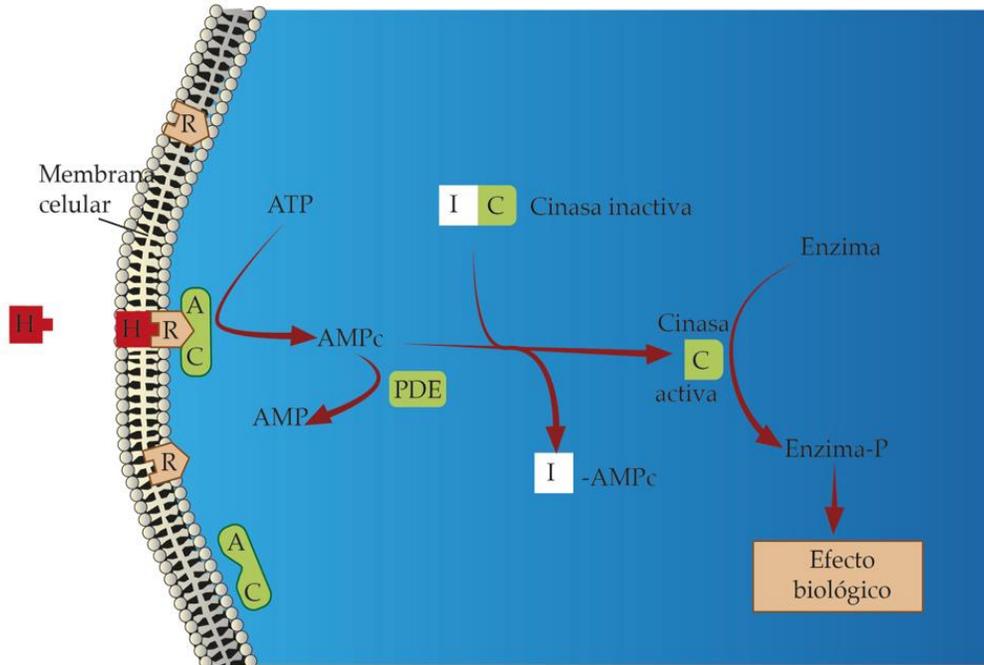


Imagen 6 Mecanismo de acción del receptor de membrana y segundo mensajero. (H) Hormona hidrófila, (R) Receptor, (AC) Adenilciclasa, (ATP) Adenosin trifosfato, (AMPc) Adenosin monofosfato cíclico, (I y C) Subunidad inhibidora y catalítica respectivamente de la cinasa, (PDE) Fosfodiesterasa. Adaptado de (Greco & Stabenfeldt, 2014)

Finalizada la acción hormonal, los receptores de membrana generalmente se agrupan y son internalizados por endocitosis (Squires, 2003).

### **Receptores intracelulares**

Las hormonas esteroides, al ser de naturaleza lipídica, pasan libremente a través de la membrana plasmática y se unen a receptores intracelulares. Al producirse esta unión el complejo hormona-receptor se activa y se une con mucha afinidad a sitios de unión en las regiones promotoras de genes específicos dentro del núcleo celular. Esta unión ocasiona cambios en la transcripción de dichos genes, lo que estimula o

inhibe la síntesis de un ARN mensajero específico (ARNm), y su posterior traducción para la síntesis de proteínas por los ribosomas. El efecto más común de las hormonas esteroides es generalmente un aumento en la velocidad de síntesis de ARNm para proteínas específicas en células específicas, pero en ocasiones se produce el efecto opuesto, disminuyendo la transcripción de un gen específico (Dickson , 1994).

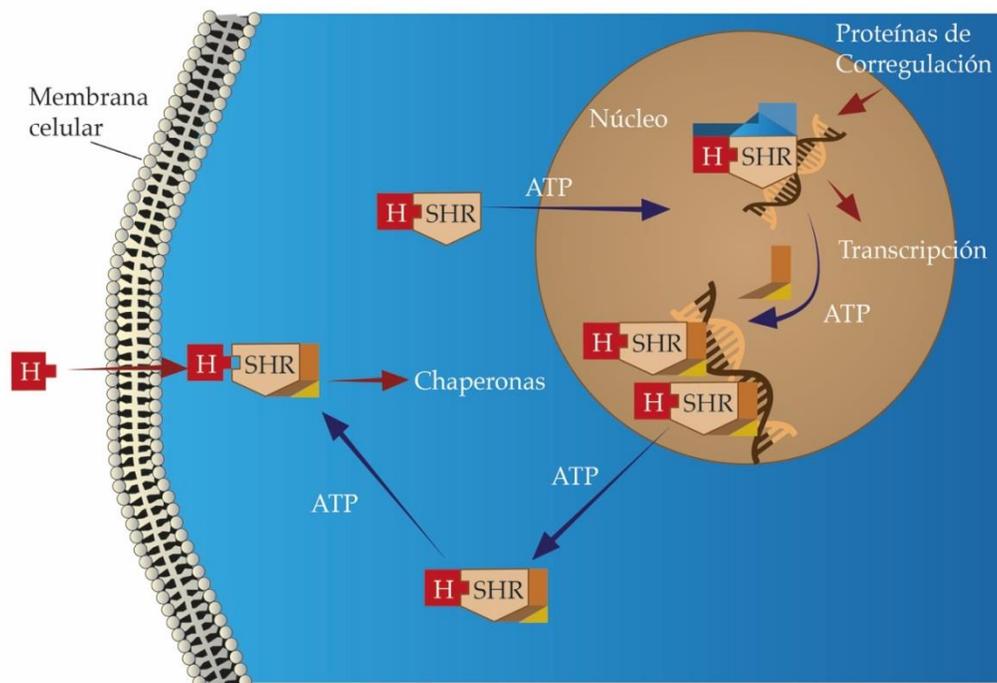


Imagen 7 Mecanismo de acción de receptores para hormonas esteroides. (H) Hormona esteroide, (SHR) Receptor hormonal esteroide, (Ch) Chaperonas, (ATP) Adenosin trifosfato, (Pc) Proteínas de coregulación). Adaptado de (Ahmad & Kumar, 2011)

Los receptores de las hormonas esteroides se mueven entre el núcleo y el citoplasma (Squires, 2003), y en ausencia de la hormona están unidos a proteínas de choque térmico (chaperonas), con las que forman un complejo que impide su translocación hacia el núcleo. La unión de la hormona al receptor provoca la liberación de las proteínas de choque térmico y algún tipo de reordenación conformacional que permite que el complejo hormona-receptor se transloque al interior del núcleo, en

donde se une a secuencias específicas de ADN conocidas como elementos de respuesta hormonal (HRE) y se ensambla con proteínas correguladoras asociadas (Ahmad & Kumar, 2011). El ensamblaje del complejo hormona-receptor y las proteínas asociadas en el elemento de respuesta hormonal que forma parte de la región promotora de un gen estimula (o inhibe) la transcripción de dicho gen. (*Imagen 7*)

Estas acciones de las hormonas esteroides ocurren durante un periodo de tiempo más largo (horas) que los efectos producidos por las hormonas que actúan en receptores de membrana (Squires, 2003). A pesar de que este modelo sirve bien, no explica ciertas acciones tales como el alto nivel de especificidad requerido para regular el complejo patrón de genes afectados por los receptores de hormonas esteroides (Ahmad & Kumar, 2011). Faltan aún más estudios que nos permitan conocer mejor su funcionamiento.

### **Regulación de la secreción y actividad hormonal**

En la regulación de la secreción hormonal participan varios mecanismos humorales y nerviosos. Algunas hormonas se secretan en respuesta a la concentración de compuestos químicos o iones en el líquido extracelular, otras responden a estímulos nerviosos y otras son controladas por hormonas secretadas por otra célula (Dickson , 1994).

La retroalimentación regula, total o parcialmente, todos los sistemas de control. La existencia de precursores hormonales puede ser un paso de regulación general de la síntesis, secreción y actividad hormonal. Por otra parte, la actividad de una hormona depende enormemente de su interacción con una o más hormonas distintas involucradas en la regulación de la misma función o de otras funciones que están relacionadas (Dickson , 1994). Diversas hormonas actuando sobre la

misma célula pueden tener respuestas sinérgicas, antagónicas, permisivas o moduladoras.

Existe un tipo de interacción en el que dos hormonas, al actuar juntas, tienen un efecto total mayor que la suma de sus efectos individuales; a esto se le conoce como sinergia. En cambio, cuando se requiere una hormona para que otra produzca su respuesta se trata de un efecto permisivo. Cuando una hormona impide, reduce o bloquea el efecto de otra se trata de un efecto antagónico. Finalmente, en la regulación de las funciones del organismo generalmente intervienen simultáneamente varios agentes hormonales que actúan de diversas formas para modular la respuesta final (Dickson , 1994).

## **Síntesis, transporte, unión a receptores, metabolismo y excreción hormonal**

### **Hormonas polipeptídicas**

Las *hormonas polipeptídicas* constan de una cadena lineal de aminoácidos. La secuencia específica de los diferentes aminoácidos determina la estructura primaria y la naturaleza del polipéptido o proteína. La información relativa a la secuencia de aminoácidos de un polipéptido está contenida en la secuencia de bases (ACGT) de la región de lectura del gen que codifica una proteína determinada (Squires, 2003). Las hormonas polipeptídicas se sintetizan inicialmente como prohormonas, que además de la secuencia de aminoácidos que conforma la hormona propiamente dicha, contienen otra secuencia (señal de exportación) que le indica a la célula que deben ser translocadas a la cisterna del retículo endoplásmico rugoso. Una vez en la cisterna se les separa la señal de translocación y forman prohormonas, que en el propio retículo endoplásmico y/o durante su

paso posterior por el aparato de Golgi sufren modificaciones que las transforman en hormonas activas. Las hormonas maduras son almacenadas en gránulos de secreción hasta que alguna señal estimule su secreción por exocitosis hacia la circulación o hacia el espacio extracelular.

Una vez liberadas, las hormonas polipeptídicas se transportan disueltas en el plasma o en el líquido extracelular por ser sustancias hidrofílicas (Greco & Stabenfeldt, 2014). Como ya se mencionó, generalmente estas hormonas no penetran en la célula, por lo que interaccionan con receptores localizados en la membrana, y a través de estos con los segundos mensajeros intracelulares. Finalmente, una vez que el complejo hormona-receptor sufre endocitosis en la célula blanco, las hormonas son degradadas por peptidasas de los lisosomas, tales como las catepsinas (Squires, 2003).

### **Hormonas esteroideas**

Las *hormonas esteroideas* son producidas en el citoplasma, retículo endoplásmico y mitocondrias de las células adrenales, células gonadales, células placentarias, y en algunos otros órganos (Squires, 2003; Greco & Stabenfeldt, 2014).

Todas las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de colesterol, que como primer paso es transformado en pregnenolona mediante una enzima 20-22 desmolasa (citocromo P450<sub>scc</sub>) localizada en la membrana mitocondrial interna. Por ello, para producir cualquier hormona esteroide la célula esteroideogénica debe recibir una señal para permitir el paso del colesterol a la membrana mitocondrial interna, ya que es el único sitio en el que se puede realizar la conversión de colesterol en pregnenolona. Una vez producida la pregnenolona, será tomada

secuencialmente por diversas enzimas presentes en la célula, y dependiendo de cuáles de estas enzimas estén presentes y activas, el producto final podrá ser progesterona, algún andrógeno, algún estrógeno, o algún corticosteroide (Greco & Stabenfeldt, 2014; Squires, 2003). Estas hormonas no se almacenan en las células que las producen, por lo que se liberan conforme van siendo producidas. Al igual que las hormonas tiroideas, las hormonas esteroides son lipófilicas e hidrofóbicas, por lo que para ser transportadas en el plasma se unen a proteínas de unión específica o no específica. (Greco & Stabenfeldt, 2014).

Al llegar a su célula blanco, las hormonas esteroides y las hormonas tiroideas penetran libremente al interior de la célula debido a que su interior de la células se unen a receptores intracelulares como ya se describió (Squires, 2003).

Los esteroides circulantes son degradados mediante un proceso de dos fases, en el hígado y el riñón. Este proceso inactiva los esteroides y los hace más hidrosolubles mediante su conjugación con sulfatos o glucourónidos, lo que facilita su excreción renal. (Greco & Stabenfeldt, 2014). Los esteroides gonadales incluyen a los progestágenos, los estrógenos y los andrógenos (Squires, 2003).

### **Aminas**

Las *aminas* son moléculas derivadas de un aminoácido que es modificado por la acción de enzimas específicas. Existen dos tipos de hormonas aminas: las catecolaminas y las indolaminas. Las catecolaminas se derivan del aminoácido tirosina. Las indolaminas se derivan del triptófano. Al ser moléculas hidrosolubles actúan a través de receptores de membrana y segundos mensajeros (Zarco-Quintero, 2009).

A su vez, las *hormonas tiroideas* se producen en la glándula tiroides, y se sintetizan mediante yodación de los residuos de tirosina de la proteína tiroglobulina (Squires, 2003). Su transporte y unión a receptores ya fue mencionado previamente.

### **Prostaglandinas**

Las *prostaglandinas* son sustancias producidas localmente dentro de las membranas de la célula a partir de ácidos grasos de 20 carbonos, principalmente el ácido araquidónico (Squires, 2003). Para producir prostaglandinas actúa primero la fosfolipasa A, que libera el ácido araquidónico que forma parte de algunos fosfolípidos de la membrana. Una vez que en el citoplasma existe ácido araquidónico libre, la enzima ciclooxigenasa (COX) cataliza la primera etapa de su conversión a intermediarios endoperóxidos cíclicos, y mediante la prostaglandina sintasa se generan las prostaglandinas (Squires, 2003). Aunque la mayoría de las prostaglandinas se secretan y actúan en forma paracrina y autocrina, otras pueden ser transportadas por la sangre para actuar en un tejido blanco lejano. Luego de su circulación por la sangre son degradadas en el hígado, riñón y/o pulmones (Hafez et al., 2002).

Cabe señalar que todas las hormonas deben ser rápidamente metabolizadas y eliminadas para que los mecanismos de retroalimentación puedan funcionar y las hormonas puedan regular las funciones celulares. La eliminación sigue una cinética de tipo exponencial (Squires, 2003).

### 3. GLÁNDULAS ENDOCRINAS QUE INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN LA REPRODUCCIÓN DE LA YEGUA

*“Lo mejor para el interior de un hombre  
es el exterior de un caballo”  
LORD PALMERSTON*

#### **El hipotálamo equino**

El *hipotálamo* es la parte del diencefalo que yace debajo del tálamo y que forma el piso del tercer ventrículo, e incluye al quiasma óptico, el *tuber cinereum*, los cuerpos mamilares, la eminencia media, el infundíbulo y la neurohipófisis (Dickson , 1994), aunque algunos autores no consideran al infundíbulo y a la neurohipófisis como parte del hipotálamo propiamente dicho. (Greco & Stabenfeldt, 2014). Esta estructura es el centro superior del sistema nervioso vegetativo y el órgano de mayor jerarquía en la regulación de las glándulas endocrinas, acción que generalmente ejerce a través de la hipófisis, con quien tiene una estrecha comunicación (Köning & Liebich, 2000).

Existen conexiones neuronales a través del tracto hipotalámico-hipofisario y conexiones vasculares entre el hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis; la sangre arterial entra a la hipófisis a través de las arterias hipofisarias superior e inferior, formando la primera asas capilares en la eminencia media y la pars nerviosa, fluyendo de estos sangre hacia el *sistema porta hipotálamo-hipofisario* que empieza y termina en capilares sin pasar a través del corazón (*Imagen 8*); parte del flujo venoso de salida de la hipófisis anterior es de tipo retrogrado, lo que expone al hipotálamo a altas concentraciones de hormonas de la hipófisis anterior. Este flujo sanguíneo bidireccional le da a la glándula hipófisis el mecanismo de retroalimentación negativa que regula las funciones del hipotálamo “*Retroalimentación de vía corta*” (Hafez et al., 2002).

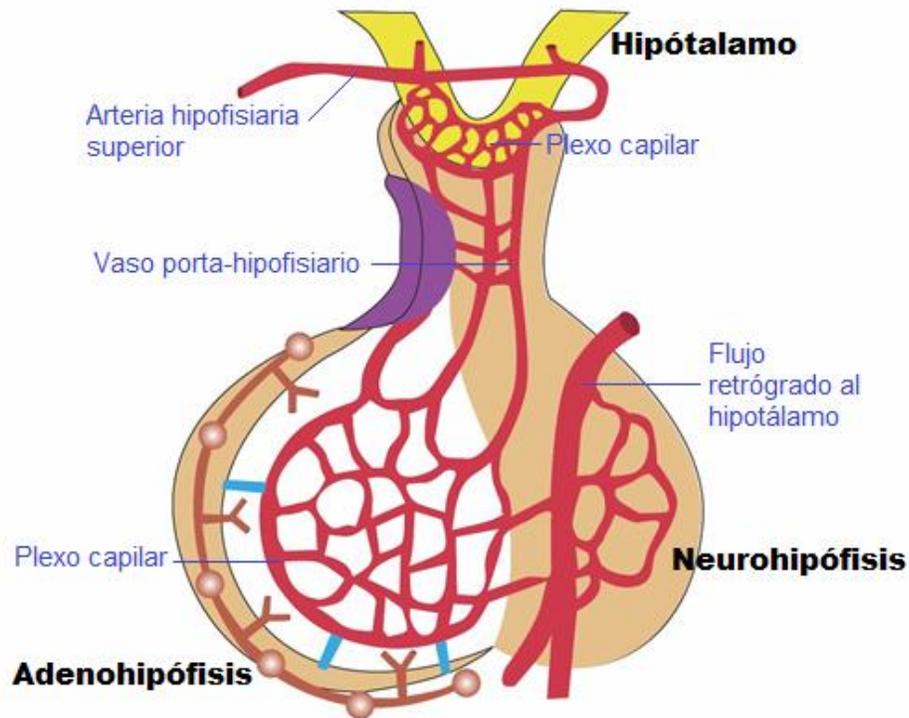


Imagen 8 Sistema porta hipotálamo-hipofisario. Las células nerviosas hipotalámicas liberan neurohormonas a los capilares del sistema porta para su transporte al lóbulo anterior de la hipófisis por medio de los vasos hipotálamo-hipofisarios.

En el área preóptica y ventromedial del hipotálamo se localizan las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). En el núcleo arqueado se localizan las neuronas productoras de dopamina, y en otras áreas hipotalámicas las neuronas productoras de hormona liberadora de la adenocorticotropina (ACTH). Todas estas hormonas juegan un papel importantes para la reproducción (Zarco-Quintero, 2009). La *oxitocina* se sintetiza principalmente en las neuronas del sistema magno-celular del hipotálamo, que en el caballo incluye neuronas de los núcleo supraóptico, supra-quiasmático, paraventricular y arcuato (Bae & Watson , 2003).

## La hipófisis equina

La hipófisis equina se encuentra dentro de la silla turca del cuerpo del hueso esfenoides (Getty, 2005), separada del cerebro por un pliegue de la duramadre conocido como el diafragma de la silla. La hipófisis equina puede dividirse en 4 lóbulos: pars distalis, pars intermedia, pars tuberalis (conocidos colectivamente como la adenohipófisis), y la pars nervosa (neurohipófisis) (McFarlane, 2011) (Imagen 9). En el equino adulto, la hipófisis es aplanada, redonda y aproximadamente tiene 0.8 a 1 cm de grosor y 1.8 a 2.5 cm de anchura y longitud (Getty, 2005).

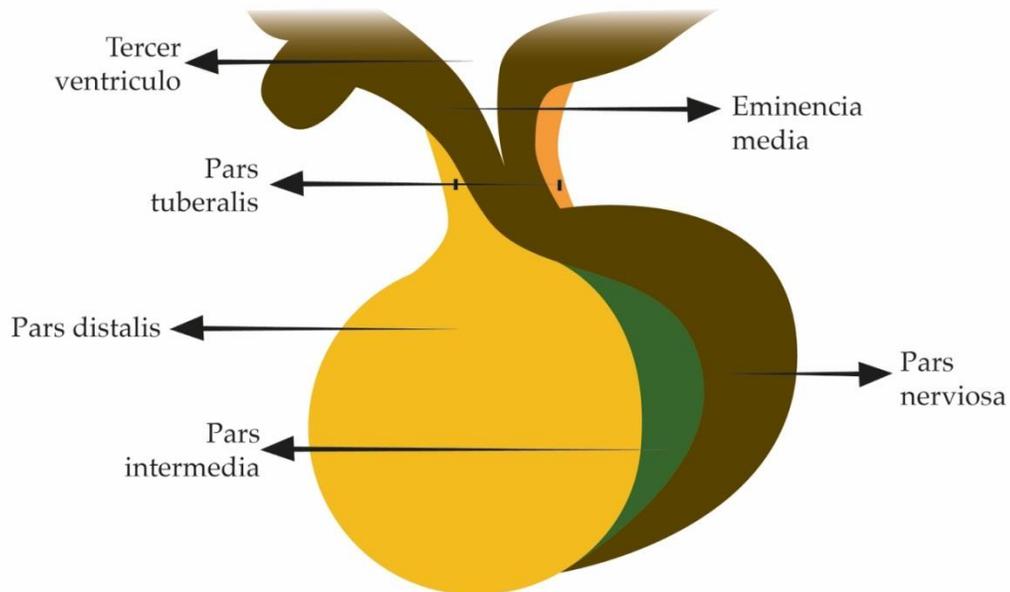


Imagen 9 Representación esquemática de los lóbulos de la hipófisis; pars distalis, pars intermedia, pars tuberalis (adenohipófisis), y la pars nervosa (neurohipófisis)

### Adenohipófisis

La *adenohipófisis* yace anterior a la neurohipófisis (Zarco-Quintero, 2009), por lo que también se le llama hipófisis anterior. Forma la mayor porción de la hipófisis y macroscópicamente se le puede distinguir de color oscuro. (Getty, 2005). Las principales hormonas secretadas por la

adenohipófisis son: la hormona del crecimiento (GH), la prolactina (PRL), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la corticotropina (ACTH), y de especial relevancia para la reproducción, las dos gonadotropinas: hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) (Greco & Stabenfeldt, 2014). Estas hormonas son producidas por células especializadas: somatotropos, lactotropos, tirotropos, corticotropos y gonadotropos, respectivamente. Además, la adenohipófisis produce otras sustancias, como péptidos opioides y hormona estimulante de los melanocitos. Todas las hormonas adenohipofisarias están sujetas a la regulación del hipotálamo por medio de hormonas liberadoras e inhibitoras que son secretadas por neuronas hipotalámicas en la eminencia media, donde ingresan a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria para ser transportadas a sus células blanco en la adenohipófisis (Zarco-Quintero, 2009).

La *pars intermedia* de los caballos consiste de un solo tipo celular, los melanotropos, que producen péptidos derivados de la prohormona proopiomelanocortina (POMC). La *pars intermedia* es directamente inervada por las neuronas dopaminérgicas del núcleo periventricular del hipotálamo. No se sabe si otras neuronas distintas a las neuronas dopaminérgicas también inervan directamente los melanotropos equinos (McFarlane, 2011). En mamíferos la *pars intermedia* no tiene mayor relevancia (Zarco-Quintero, 2009).

### **Neurohipófisis**

La *neurohipófisis (pars nerviosa o lóbulo posterior)*, se compone de axones cuyo origen se encuentra en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, esta al ser una extensión del hipotálamo como ya se ha mencionado, presenta en esta porción los cuerpos celulares; los axones forman el tallo del lóbulo posterior y las

terminaciones de los axones están en el propio lóbulo posterior, donde las hormonas oxitocina y vasopresina son almacenadas hasta ser secretadas (Greco & Stabenfeldt, 2014). Macroscópicamente la neurohipófisis es pálida y está casi rodeada por la adenohipófisis (Getty, 2005).

### **El ovario equino**

Los ovarios de la yegua tienen una estructura única entre los animales domésticos y se caracterizan por tener un tamaño y peso relativamente grandes (35-120 cm<sup>3</sup> en volumen; 40-80 g de peso), por la presencia de una fosa de ovulación y por la ubicación invertida de su corteza y médula (Aurich, 2011).

Los ovarios de las potrancas tienen una forma oval que gradualmente adquieren la forma de un frijol, esto se produce por la regresión de masas celulares en el estroma por suspensión de influencia hormonal por un crecimiento más rápido de los polos y por la progresiva hendidura en el borde libre que ocurre para formar la fosa de ovulación; el epitelio germinal del ovario se concentra en esta área dado que es la única región en la superficie del órgano donde la ovulación puede ocurrir; el resto del ovario está cubierto por el peritoneo. La zona parenquimatosa contiene folículos por debajo del epitelio germinal y por lo tanto rodea a la fosa de ovulación, la zona vascular del ovario adulto está alejada de los polos y junto al borde del ovario; el concepto de que la zona parenquimatosa forma una corteza y la formación de la zona vascular una médula, como es el caso en los otros mamíferos domésticos, no aplica en la yegua (Budras et al., 2009) (*Imagen 10*).

La superficie del ovario es relativamente plana y los cuerpos lúteos incluso cuando están en su máximo grado de desarrollo, no se pueden

apreciar externamente, del mismo modo los folículos maduros que pueden alcanzar un diámetro de hasta 6 cm, solo generan un ligero bulto en la superficie (Budras et al., 2009).

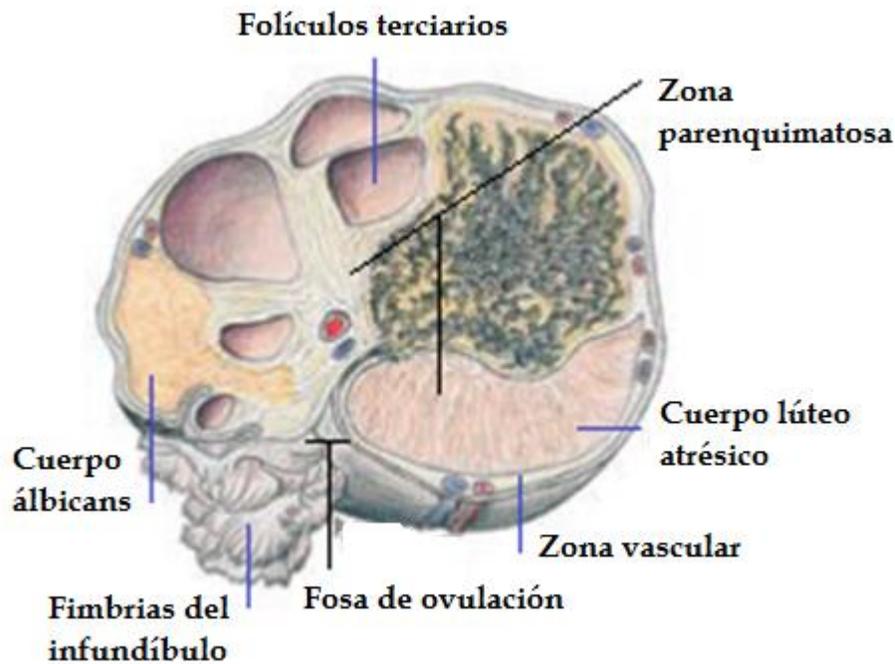


Imagen 10 Representación esquemática del ovario de la yegua, se muestran las características de la especie. Modificado de (Budras et al., 2009)

### **Células de la teca y células de la granulosa**

El ovario desempeña una doble función; la producción de células germinales (ovogénesis) y la secreción de hormonas gonadales. Las células de la teca interna producen principalmente andrógenos, estos son aromatizados por las células de la granulosa para su conversión a estrógenos (Zarco-Quintero, 2009), otras hormonas producidas por estas células son; la inhibina de origen glicoprotéico (McCue et al., 2006) y la hormona antimulleriana. (Gharagozlu et al., 2014).

### **Cuerpo Lúteo (CL)**

El CL es una glándula endócrina transitoria esencial para el establecimiento y mantenimiento de la gestación por su producción de progesterona (P4) (Zarco et al., 1984; Santos et al., 2013). Debido a la anatomía específica del ovario, el cuerpo lúteo (CL) de la yegua se encuentra en la parte interna del ovario y no sobresale de la superficie como en otras especies, tiene una apariencia perlada y comprende muchos compartimentos pequeños con texturas rugosas en la superficie; las células lúteas de la yegua no son de origen tecal, sino que derivan exclusivamente de las células de la granulosa del folículo preovulatorio (Aurich, 2011).

### **La glándula pineal equina**

La glándula pineal se origina como una evaginación neuroepitelial de la parte superior del tercer ventrículo, debajo del extremo posterior del cuerpo calloso (Hafez et al., 2002). Macroscópicamente esta glándula tiene forma ovoide o fusiforme, es de color rojo oscuro y está localizada en la depresión de la línea media entre el tálamo y el colículo rostral. Está unida a la porción superior caudal del tercer ventrículo por un corto pedúnculo, el tamaño de la pineal es variable; en adultos normalmente mide de 10 a 15 mm de longitud y pesa de 400 a 1,300mg (Getty, 2005). Su actividad hormonal está influenciada por los ciclos diarios de luz-oscuridad y por los cambios estacionales en la duración del fotoperiodo y su función es muy importante para el control neuroendocrino de la reproducción; esta glándula convierte la información luminosa proveniente de la retina en producción endocrina de melatonina, que es secretada al torrente sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo (Hafez et al., 2002).

## **4. HORMONAS PRIMARIAS DE LA REPRODUCCIÓN EN LA YEGUA**

*“Después de Dios, debimos la victoria a los caballos”  
RELATOS DE LOS CONQUISTADORES*

Las hormonas primarias de la reproducción regulan los diferentes procesos reproductivos, mientras que las secundarias o metabólicas influyen en la reproducción de manera indirecta. Las hormonas reproductivas se producen en varias áreas del hipotálamo, en los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, en las gónadas (incluido su tejido intersticial y cuerpo lúteo), en el útero y en la placenta (Hafez et al., 2002).

### **Hormonas hipotalámicas liberadoras/inhedoras**

Las hormonas del hipotálamo que regulan la reproducción son la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona liberadora de la adenocorticotropina (CRH) y la dopamina. Otras hormonas hipotalámicas son la oxitocina y vasopresina, pero se almacenan y liberan en la neurohipófisis (Hafez et al., 2002).

### **Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)**

La *hormona liberadora de gonadotropinas* es un decapeptido producido en neuronas especializadas localizadas principalmente en las áreas preóptica y mediobasal del hipotálamo y secretado en las terminaciones axonales localizadas en la eminencia media donde ingresa en los capilares del sistema porta hipotálamo-hipofisiario que la transportan hasta la hipófisis anterior (Zarco & Boeta, 2000), proporcionando un enlace humoral entre los sistemas neural y endocrino (Hafez et al., 2002). La respuesta fisiológica a la unión entre la GnRH y sus receptores en los gonadotropos es la liberación de gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) (Aurich,

2011). Otras respuestas celulares provocadas por esta hormona incluyen el aumento y la disminución en el número de receptores en los gonadotropos, la desensibilización de los gonadotropos y la biosíntesis de receptores para GnRH (GnRH-R) y gonadotropinas (Gomez & Paniagua, 2002). El número de GnRH-R en la hipófisis aumenta antes del pico preovulatorio de gonadotropinas y luego decrece.

### **Hormona liberadora de la adenocorticotropina (CRH)**

La *hormona liberadora de la adenocorticotropina* es una hormona polipeptídica producida por las neuronas hipotalámicas y liberada en la eminencia media donde es transportada por el sistema porta hacia las células corticotrópicas de la adenohipófisis, donde estimula la secreción de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) que viajara a la corteza adrenal y estimulará la secreción de cortisol. El cortisol es importante durante la lactancia dado que es requerido para el correcto funcionamiento de las células alveolares de la glándula mamaria. Además, el proceso de parto se inicia con la liberación de CRH por parte del hipotálamo fetal, seguido por la secreción de ACTH y cortisol fetales (Zarco-Quintero, 2009; Zarco-Quinero & Caballero-Chacón , 2010).

### **Dopamina**

La *dopamina*, aunque es un neurotransmisor importante para distintas funciones del sistema nervioso central, actúa también como una neurohormona cuando las neuronas del núcleo arqueado la secretan en la eminencia media, en esta situación la dopamina actúa como hormona inhibidora de la prolactina; cuando existen condiciones que requieran la secreción de prolactina se producen cambios en las neuronas dopaminérgicas del núcleo arqueado para disminuir su secreción de

dopamina y de esta forma liberar a los lactotropos de su efecto inhibitor (Zarco-Quintero, 2009).

## **Hormonas de la Hipófisis**

### **Hormonas de la adenohipófisis**

El lóbulo anterior de la hipófisis, también denominado adenohipófisis o *pars distalis*, secreta dos gonadotropinas importantes para los procesos de la reproducción de la hembra: La *hormona folículo-estimulante (FSH)* y la *hormona luteinizante (LH)*, así como una tercera hormona, llamada *prolactina* (Greco & Stabenfeldt, 2014), que también es importante para la reproducción por ser la hormona que estimula a la glándula mamaria para la producción de leche (Zarco-Quintero, 2009).

#### ***Hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)***

La LH y la FSH son producidas en células llamadas gonadotropos, que pueden constituir hasta el 20% de las células de la adenohipófisis. La LH y FSH son hormonas glicoprotéicas que constan de dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ . La subunidad  $\alpha$  es idéntica para la LH y la FSH, siendo codificada por un mismo gen, mientras que las subunidades  $\beta$  son diferentes, existiendo un gen para la subunidad  $\beta$  de la LH y otro para la FSH. Es la subunidad  $\beta$  la que confiere especificidad de acción a la hormona (Stabenfeldt & Edqvist, 1994). Las dos gonadotropinas actúan de forma sinérgica para regular el desarrollo y ovulación de los folículos ováricos, estimular la secreción de estrógenos, participar en el desarrollo del cuerpo lúteo y estimular la secreción de progesterona. La FSH es especialmente importante para el reclutamiento de folículos antrales, crecimiento de folículos pequeños y medianos, estimula a las células de la teca interna para la producción de andrógenos y la activación de la enzima aromatasa en las células de la granulosa para

transformar los andrógenos en estradiol, está involucrada en el aumento de la vascularización del folículo dominante para proveer más nutrientes, estimula el surgimiento de la oleada folicular y la disminución de su concentración es necesaria para la desviación (se retoma en el capítulo 6). La LH mientras tanto, es necesaria para reiniciar la meiosis en el ovocito del folículo preovulatorio, es esencial para el establecimiento de la dominancia y la maduración final del folículo, estimula la conversión de colesterol en pregnolona para desencadenar los eventos de la ovulación y la producción de progesterona, y es responsable de la formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. (McDonald, 1991; Gigli et al., 2006). La LH en la yegua posee más carbohidratos y ácido siálico que otras especies (Gigli et al., 2006).

### ***Prolactina***

La *prolactina* es una hormona proteica formada por casi 200 aminoácidos. Esta hormona induce la secreción láctea al promover la expresión del gen de caseína y estimular la producción de lactosa en la glándula mamaria; otros efectos incluyen la inducción de la conducta materna (Zarco-Quintero, 2009).

### **Hormonas de la neurohipófisis**

Las hormonas que se almacenan y se secretan en la hipófisis posterior (neurohipófisis) se producen en el hipotálamo y son transferidas por los axones hasta la neurohipófisis. Estas hormonas son la oxitocina y la vasopresina.

## ***Oxitocina***

La oxitocina tiene una función importante en diversos procesos reproductivos. Durante la fase folicular del ciclo estral y durante las últimas etapas de la gestación estimula las contracciones uterinas, lo que facilita el transporte de los espermatozoides al oviducto durante el estro. Durante el parto la oxitocina tiene una función fundamental, al provocar fuertes contracciones uterinas para la expulsión del producto. Después del parto ayuda a la eliminación de fluidos y desechos y a la involución uterina. Durante la lactancia es la hormona que permite la eyección de la leche en cada episodio de amamantamiento. También tiene funciones relacionadas con el establecimiento de vínculos entre la madre y la cría. La oxitocina, de origen hipofisario (Aurich, 2011) y endometrial (Bae & Watson, 2003) está involucrada en la regresión del cuerpo lúteo, ya que actúa sobre el endometrio para inducir la liberación de prostaglandina F2 alfa (PGF<sub>2α</sub>) (Hafez et al., 2002; Aurich, 2011).

## **Hormonas gonadales**

Los ovarios y los testículos secretan primordialmente hormonas esteroides, inhibina y hormona antimulleriana. Las hormonas esteroides incluyen *andrógenos*, *estrógenos* y *progestágenos*, mientras que la *inhibina* y la *hormona antimulleriana* son de naturaleza glicoproteica (Hafez et al., 2002; McCue et al., 2006; Gharagozlu et al., 2014).

### **Estrógenos (17 β-estradiol y estrona)**

En la yegua los principales estrógenos son el *17 β-estradiol* y la estrona. Sus sitios de producción son las células de la granulosa de los folículos ováricos, la unidad feto-placentaria y la corteza adrenal. Los estrógenos causan varias respuestas tisulares, la mayoría de ellas relacionadas con

la preparación de la hembra para la concepción; dichas funciones incluyen el desarrollo y maduración del folículo preovulatorio, la apertura del cérvix, el desarrollo de las glándulas endometriales, la producción de secreciones uterinas que facilitan el transporte de espermatozoides, la facilitación de contracciones uterinas, la inducción de signos de estro y receptividad sexual, la actividad secretora del oviducto y la modulación de la secreción de gonadotropinas mediadas por la liberación de GnRH, que es modulada por mecanismos de retroalimentación negativa y positiva de los esteroides en las áreas superiores del cerebro, tema que se retoma en el capítulo 6. (Zarco & Boeta, 2000).

Además, los estrógenos intervienen en el crecimiento de la glándula mamaria y en la liberación de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  para la regresión del cuerpo lúteo. A nivel no reproductivo tienen funciones en el cierre de la placa epifisaria de los huesos; en el anabolismo proteico y en el crecimiento de epitelios (Stabenfeldt & Edqvist, 1994).

### **Andrógenos**

Los *andrógenos* son hormonas de naturaleza esteroide. En la hembra se producen en la teca interna del folículo y son rápidamente transformados en estrógenos por las células de la granulosa. Sin embargo, una proporción de los andrógenos escapa hacia la circulación antes de ser transformada en estrógenos. El principal andrógeno es la testosterona (Zarco-Quintero, 2009). El equino es una de las especies en las que las hembras tienen mayor cantidad de andrógenos circulantes; estos en la yegua tienen efectos metabólicos (anabólicos) y parecen ser importantes para la expresión adecuada de la conducta sexual (Zarco & Boeta, 2000).

## Progesterona

El progestágeno más importante es la *progesterona*, la cual es producida por el cuerpo lúteo, la placenta y la corteza adrenal (Stabenfeldt & Edqvist, 1994). Las respuestas tisulares importantes de la progesterona incluyen: el cierre del cérvix, la estimulación del desarrollo de las glándulas endometriales, la estimulación del crecimiento del lóbulo-alveolar en la glándula mamaria, la estimulación de la actividad secretora del oviducto y de las glándulas endometriales, la prevención de la contractilidad del útero durante la gestación y la regulación de la secreción de gonadotropinas (Dickson , 1994).

Tanto la Inhibina como la hormona antimulleriana son considerados factores de crecimiento, sin embargo se describen en este capítulo por su importancia en la reproducción.

## Inhibina

Las *inhibinas* son glicoproteínas miembros de la familia de factores de crecimiento transformante  $\beta$  (McCue et al., 2006), que contribuyen a la regulación endocrina del sistema reproductor (Hafez et al., 2002). Desempeñan una función importante en la regulación hormonal de la foliculogénesis ovárica durante el ciclo estral, actuando como señales químicas a la hipófisis para regular el número de folículos que crecen en el ovario (Hafez et al., 2002), y por lo tanto el número de ovulaciones. El efecto específico de la inhibina se ejerce sobre los ganodotropos de la hipófisis anterior, en los que actúa reduciendo la secreción de FSH. Los niveles de inhibina aumentan con el desarrollo folicular alcanzando las concentraciones máximas durante el estro y poco antes de la ovulación, llegando a su punto más bajo durante la mitad del diestro; no obstante aún en esta etapa hay fluctuaciones en las concentraciones de inhibina

las cuales se relacionan con el desarrollo y regresión de oleadas de crecimiento folicular, correlacionándose positivamente con las concentraciones de estradiol, mientras que las concentraciones de FSH están inversamente correlacionados con los niveles de inhibina y estradiol durante el ciclo estral de los equinos (McCue et al., 2006).

### **Hormona antimulleriana**

La *hormona antimulleriana (AMH)*, es una glicoproteína miembro de la familia de factores de crecimiento transformante  $\beta$ . Inhibe la transición de folículos primordiales a folículos primarios en roedores y el ganado y se cree que pasa lo mismo en la yegua, se ha demostrado que puede atenuar la sensibilidad de los folículos ováricos a FSH. Además, el punto más bajo de la concentración de AMH (0.1 ng / ml) es precedido por la reiniciación de la foliculogénesis mientras que el descenso en la concentración de AMH durante el invierno también podría favorecer la inactividad ovárica durante la época anovulatoria (Gharagozlu et al., 2014).

### **Hormona de la glándula pineal**

#### **Melatonina**

La principal hormona pineal es la *melatonina* (Zarco-Quintero, 2009). Su síntesis y secreción se eleva mucho durante la oscuridad; la información luminosa es captada por unas células especiales de la retina llamadas células ganglionares intrínsecamente fotosensibles que contienen el pigmento melanopsina, altamente sensible a ondas luminosas en el espectro de los azules, posteriormente la información viaja al núcleo supraquiasmático del hipotálamo a través del tracto nervioso retino-hipotalámico, y del núcleo supraquiasmático salen fibras preganglionares que llevan la información al ganglio cervical superior de

allí salen fibras post-ganglionares adrenérgicas que inervan la glándula pineal (Do & Yau, 2010; Borjigin et al., 2012). El acortamiento en la longitud de los días, asociado a una elevada secreción de melatonina es responsable de la inhibición de los ciclos estrales de la yegua (Hafez et al., 2002). (Más información en el capítulo 6 *Regulación de la actividad reproductiva estacional*).

## **Hormonas uterinas**

### **Prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$ )**

La regresión del cuerpo lúteo en la yegua es provocada por la *Prostaglandina  $F_{2\alpha}$*  (PGF $_{2\alpha}$ ) de origen uterino (Zarco-Quintero, 2009), provocando que finalice la fase lútea para permitir el inicio de un nuevo ciclo estral. A diferencia de las demás hembras domésticas en las que la prostaglandina llega al ovario en forma local, la prostaglandina de la yegua llega al ovario por medio de la circulación sistémica (Zarco & Boeta, 2000).

### **Oxitocina**

En la yegua se producen pequeñas cantidades de esta hormona en el endometrio (Bae & Watson , 2003). Ya fue descrita en líneas previas.

## **Hormonas placentarias**

### **Gonadotropina coriónica equina eCG**

La placenta de la yegua secreta una hormona con actividad biológica similar a la de las gonadotropinas hipofisiarias, la *gonadotropina coriónica equina* (eCG). Se trata de una glicoproteína con subunidades alfa y beta idénticas a las de la LH equina, su origen son las copas endometriales que se forman a partir de células que se desprenden del

cinturón coriónico e invaden el endometrio alrededor del día 35 de la preñez, persistiendo hasta el día 100-120. En la yegua la eCG actúa como LH y su secreción estimula la ovulación o la luteinización de folículos dominantes durante la gestación con lo que se forman cuerpos lúteos suplementarios que contribuyen a mantener elevadas las concentraciones de progesterona durante la primera mitad de esta. La eCG alcanza sus mayores concentraciones alrededor del día 70 y comienza a descender a partir del día 80 debido a un rechazo inmunológico de las copas endometriales por parte de la madre (Boeta & Zarco, 2005). Aunque la eCG no es indispensable para el mantenimiento de la gestación (Boeta & Zarco, 2010), se piensa que sus acciones luteogénicas (Boeta & Zarco, 2012) y luteotrópicas (Boeta & Zarco, 2012; Boeta et al., 2014; Flores-Flores et al., 2014) contribuyen a aumentar las probabilidades de llevar a término una gestación exitosa.

## **5. FACTORES DE CRECIMIENTO INVOLUCRADOS EN EL CICLO ESTRAL DE LA YEGUA**

*“Como los caballos nos han hecho humanos”  
PAUL SHEPAND*

Los factores de crecimiento son polipéptidos y proteínas que tienen acción hormonal predominantemente a nivel paracrina y autocrina, aunque en ocasiones también actúan a nivel sistémico. Promueven la mitosis y proliferación celular en tejidos específicos para inducir crecimiento, reparación o remodelación a nivel local (Hafez et al., 2002).

### **Clasificación de los factores de crecimiento**

Los factores de crecimiento se pueden dividir en tres clases: 1. Agentes que promueven la multiplicación y desarrollo de varios tipos de células. En esta clasificación se encuentran, entre otros, el factor de crecimiento de nervios, el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 y 2, así como las inhibinas, activinas y factores de crecimiento epidérmico. 2. Citosinas, producidas por macrófagos y por los linfocitos, que son importantes en la regulación del sistema inmunológico. 3. Factores estimulantes de colonias, que regulan la proliferación y maduración de glóbulos rojos y blancos (Hafez et al., 2002).

### **Mecanismo de acción**

Los factores de crecimiento provocan respuestas celulares uniéndose a receptores membranales de células específicas en su tejido blanco. Los factores de crecimiento regulan la proliferación de muchos tipos de células, así como el crecimiento del tracto reproductor (Hafez et al., 2002).

Tabla 1 Principales factores de crecimiento en la reproducción y su función, información recopilada de (Hafez et al., 2002) y (Aurich, 2011)

<b>Factores de crecimiento</b>	<b>Función principal</b>
<i>IGF (Factor de crecimiento parecido a insulina)</i>	<p>Estimula el crecimiento y reparación del epitelio después de la ruptura de la superficie ovárica durante la ovulación.</p> <p>El sistema de los IGFs (IGF-I y II, proteínas de unión a IGF (IGFBP), proteasas de proteínas de unión a IGF) juegan un papel muy importante antes y durante la selección del folículo dominante.</p> <p>Un incremento de la IGFBP-2 durante la luteólisis disminuye la biodisponibilidad de IGFs en el CL, lo que facilita la luteólisis funcional al inhibirse el efecto protector de los IGF contra la apoptosis y disminuir su efecto estimulante sobre la esteroidogénesis.</p>
<i>FGF (Factor de crecimiento de los fibroblastos)</i>	<p>Estimula la proliferación de varios tipos de células requeridas para la implantación del blastocito y para el desarrollo embrionario.</p>
<i>Factor de crecimiento intra-folicular</i>	<p>Regula la esteroidogénesis en células de la granulosa estimulando la actividad de la aromatasa en folículos ováricos grandes.</p>
<i>TNF (Factor de necrosis tumoral)</i>	<p>En el ovario es posible localizar TNF en las células de la granulosa de folículos antrales. Incrementa la producción de la progesterona por las células de la teca, mientras que en células de la granulosa inhibe la progesterona basal y la estimulada por FSH.</p>
<i>VEGF (Factor de crecimiento endotelial)</i>	<p>Al ser producido en células del cuerpo lúteo apoya el desarrollo del mismo, promoviendo una intensa angiogénesis. Su expresión disminuye durante la regresión temprana del CL.</p>

*Inhibinas* Regulación hormonal de la foliculogénesis ovárica durante el ciclo estral, regulando así el número de ovulaciones en caballos.

Reduce la secreción de FSH. Las concentraciones de inhibina se correlacionan positivamente con las concentraciones de estradiol, mientras que las concentraciones de FSH están inversamente correlacionadas.

*Hormona Antimulleriana (AMH)* Inhibe la transición de folículos primarios a primordial en roedores y el ganado y se cree que pasa lo mismo en la yegua.

Puede atenuar la sensibilidad de los folículos ováricos a la FSH.

El punto más bajo de la concentración de AMH es precedido por la reiniciación de la foliculogénesis.

La disminución en la concentración de AMH durante el invierno puede contribuir a la inactividad ovárica durante anestro estacional.

---

## 6. CICLO REPRODUCTIVO DE LOS EQUINOS

*“Los caballos son maestros tan excelentes  
que debieron ser personas antes que yo”*  
MONTY ROBERTS

### **Actividad reproductiva y duración del ciclo reproductivo**

Los caballos son animales poliéstricos estacionales, manifestando su actividad ovulatoria en los días largos del año (Zarco & Boeta, 2000; Sharon & Crowell-Davis, 2007). La mayoría de las razas de caballos domésticos presentan celos entre mayo y octubre. Sin embargo, la industria equina de carreras ha seleccionado indirectamente hembras con actividad ovárica en la temporada de invierno al restringir la temporada reproductiva a los primeros meses del año. Esto se debe a que el día oficial del nacimiento para los potrillos es el 1 de enero del año en que nacen, por lo que su nacimiento real en un momento cercano a esta fecha resulta ventajoso para los criadores (Ricketts & Thoedsson, 2007). Una consecuencia de esta selección indirecta es que aproximadamente el 30% de las yeguas Pura Sangre Inglés no muestran una época anovulatoria en la temporada de invierno, como ocurre con la mayoría de los caballos de otras razas (Aurich, 2011).

La tasa de ovulaciones dobles varía entre las razas menos domesticadas (7%) y las razas de caballos con mayor domesticación (25%) (Aurich, 2011). Por ejemplo, en la raza Pura Sangre Inglés es del 25%, en Standardbreds (15%), en Cuarto de Milla (14%) y en ponis (2%) (Ginther et al., 2008). La duración del ciclo estral promedio en la temporada reproductiva de primavera-verano es de 22 días, con 5 a 7 días de estro (Bergfelt & Adams, 2007). La duración del ciclo estral se ve afectado por la lactación, siendo de 21.2 +/-1.8 días en yeguas lactando y de 22.8 +/-1.4 días en yeguas no lactantes y por la raza, durando dos días más

en ponis que en caballos. Se han visto diferencias individuales significativas en la duración del estro entre yeguas (Aurich, 2011).

Las fases de transición tanto de primavera y otoño coinciden con periodos irregulares de comportamiento estral, que puede durar desde varios días a semanas y por lo tanto afectar considerablemente la duración del ciclo estral (Bergfelt & Adams, 2007; Christensen et al., 2010). En potrancas la pubertad se produce aproximadamente a una edad de 12 a 18 meses, aunque puede ser influenciada por la fecha de nacimiento. En las potrancas con nacimientos muy cercanos al inicio del año la pubertad no se producirá antes del comienzo de la temporada reproductiva del siguiente año. Es raro observar que las yeguas viejas lleguen a la senescencia reproductiva, ya que la mayoría de las yeguas continúan ciclando en edades avanzadas. Sin embargo, el intervalo entre ovulaciones puede ser más largo en yeguas viejas que en yeguas jóvenes y de mediana edad debido a que en las yeguas viejas el folículo dominante tiene una tasa de crecimiento más lenta que el folículo dominante (Ginther et al., 2008; Aurich, 2011).

## **Regulación endocrina del ciclo estral**

### **Función hipotalámica**

En los caballos es posible, experimentalmente, coleccionar sangre venosa de la circulación portal hipotálamo-hipofisiaria por una técnica de cateterización directa. Esto permite determinar la tasa de liberación de GnRH y gonadotropinas directamente del hipotálamo y del reflujo de la adenohipófisis. En la yegua tanto la LH como la FSH están bajo el control de la GnRH. Hasta el momento no hay evidencia de que exista un factor específico para la liberación de FSH en los caballos. En la yegua, la mayor parte de los pulsos de GnRH hipotalámica son seguidos

por pulsos de LH de la adenohipófisis, y más del 80% de los pulsos de LH son acompañados por un pulso de FSH. La frecuencia de los pulsos de GnRH durante el ciclo estral; es baja durante la fase lútea, cuando el intervalo entre pulsos de GnRH es de aproximadamente 120 minutos. En cambio, el día de la ovulación el intervalo entre pulsos de GnRH es de aproximadamente 30 minutos. La liberación de GnRH es controlada principalmente por las kisspeptinas secretadas por neuronas hipotalámicas (Magee et al., 2009). Estas sustancias son una familia de neuropéptidos con un papel central en la regulación de la función reproductiva, estimulando la liberación de GnRH en todos los animales estudiados hasta la fecha, incluyendo los equinos, y es modulada por retroalimentación por parte de las hormonas esteroides (Aurich, 2011). Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado la existencia de receptores para hormonas esteroides en las neuronas productoras de GnRH en el caballo. Por lo tanto, los mecanismos de retroalimentación tienen que ser mediados por las áreas superiores del cerebro. En el caballo los opioides endógenos pueden interactuar con la progesterona y el estradiol. Durante la fase lútea, el sistema de opioides endógenos inhibe la secreción de GnRH hipotalámica y subsecuentemente la liberación de LH adenohipofisaria, mientras que durante la fase folicular los opioides son menos activos y permiten un aumento de la secreción de LH (Aurich, 2011). Actualmente se sabe que las neuronas productoras de kisspeptina tienen receptores para hormonas esteroides, para péptidos opioides, para leptina, y para muchas otras sustancias, por lo que las neuronas de kisspeptina parecen ser el sitio en el que se regula el generador de pulsos de GnRH. Es decir, al regular la frecuencia de secreción de kisspeptina automáticamente se regula la secreción de GnRH (Okamura et al., 2013).

## **Función de la hipófisis y la liberación de gonadotropinas**

Los gonadotropos se localizan en la pars distalis y en la pars tuberalis de la adenohipófisis equina. Estos se subdividen en gonadotropos que almacenan y producen ya sea LH o FSH (gonadotropos mono-hormonales de LH y gonadotropos mono-hormonales de FSH) y los gonadotropos bihormonales, en los que se almacenan ambas gonadotropinas LH y FSH. Mientras que en la pars distalis se han identificado los tres tipos de gonadotropos, en la pars tuberales de la adenohipófisis equina solo existen algunas células mono-hormónales de FSH. Esta heterogeneidad en el patrón de almacenamiento de LH y FSH en distintas células de la población de gonadotropos es la base morfológica de la regulación diferencial de la secreción de LH y FSH, sobre todo en el ciclo reproductivo de los equinos (Aurich, 2011).

El patrón divergente de liberación de LH y FSH es más pronunciado en la yegua que en muchas otras especies de animales domésticos. Un aumento temprano en las concentraciones periféricas de LH durante la etapa periovulatoria se acompaña de un ligero aumento en las concentraciones de FSH, que posteriormente decrece a su concentración más baja justo cuando la LH está alcanzando su máxima concentración. En forma similar, hacia la mitad de la fase lútea se produce un segundo y considerable aumento en la secreción de FSH sin existir un aumento concomitante en la secreción de LH. El día que ocurre esta segunda oleada de FSH difiere entre yeguas. (Aurich, 2011).

A diferencia de otras especies de animales domésticos, que presentan un pico preovulatorio de LH preovulatorio muy abrupto y de corta duración, en la yegua no existe un pico preovulatorio como tal, sino una elevación sostenida de las concentraciones de LH, que se mantienen elevadas durante la mayor parte del estro. El aumento gradual en las

concentraciones de LH se interrumpe transitoriamente después de la ovulación debido probablemente a la absorción de estradiol del líquido folicular que se sugiere se derrama al abdomen durante la ovulación. Las máximas concentraciones de LH detectadas por métodos inmunológicos se presentan un día después de la ovulación, pero la máxima actividad biológica de LH se encuentra poco antes de la ovulación. En la sangre de la adenohipófisis, la frecuencia de pulsos de LH se eleva de 0.5 pulsos por hora al inicio del “pico” de LH a 1.9 pulsos por hora en el momento de la ovulación. En sangre de la yugular los pulsos de gonadotropinas son relativamente pequeños y por lo tanto difíciles de detectar. Lo más probable es que esto sea resultado de la larga vida media en el plasma de ambas gonadotropinas equinas (aproximadamente de 5 horas) (Zarco & Boeta, 2000; Newcombe, 2007; Aurich, 2011).

Durante el periodo periovulatorio la frecuencia media detectable de pulsos de gonadotropinas en la circulación periférica es de aproximadamente 1 pulso por hora, mientras que durante la fase lútea la frecuencia de pulsos de LH es tan bajo como 0.1 pulsos por hora (Aurich, 2011).

### **Desarrollo folicular, producción de hormonas foliculares y ovulación**

Durante el ciclo estral se desarrollan una o dos oleadas foliculares. La oleada folicular mayor primaria inicia en la fase lútea temprana (mitad del diestro), desarrolla folículos dominantes y culmina con la ovulación 24 a 48 horas antes de terminar el estro. La oleada mayor secundaria inicia al finalizar el estro y termina al inicio del diestro, generalmente el folículo dominante de esta oleada es anovulatorio, pero en algunos casos puede ocurrir la ovulación a pesar de las elevadas concentraciones de progesterona presentes durante el diestro. El desarrollo de una oleada

folicular ovulatoria durante la fase lútea es un fenómeno único de la especie equina. Sin embargo, esto no ocurre con la misma frecuencia en todas las razas de caballos. Usualmente los ponis suelen desarrollar una sola oleada folicular durante el ciclo estral, mientras que los Pura Sangre Inglés y algunas razas deportivas relacionadas presentan típicamente dos oleadas foliculares (Ginther, 2000).

La aparición de cada oleada folicular se asocia temporalmente con un aumento en la secreción de FSH. Cuando el folículo más grande alcanza un tamaño de aproximadamente 13 mm de diámetro las concentraciones de FSH se estabilizan (Aurich, 2011) y después comienzan a declinar siendo incompatible con el crecimiento de los folículos subordinados. La disminución en las concentraciones de FSH se debe a la inhibina producida por el folículo dominante, el cual puede seguir creciendo en ausencia de FSH debido a que ha desarrollado receptores para LH en sus células de la granulosa (Zarco & Boeta, 2000), esta disociación en el desarrollo de los miembros de una oleada folicular es conocida como desviación folicular o selección folicular.

El futuro folículo dominante se puede observar en el ovario desde que mide aproximadamente 6 mm de diámetro, aproximadamente 6 días antes de alcanzar el diámetro que tendrá en el momento de la selección folicular, (*Imagen 11*) es en este momento cuando el folículo más grande y el segundo mayor tienen respectivamente tamaños promedio de 22 y 19 mm (Ginther, 2000); el inicio de la fase de dominancia folicular coincide con la rápida activación de los mecanismos de selección que bloquean el desarrollo del segundo folículo más grande (Aurich, 2011).

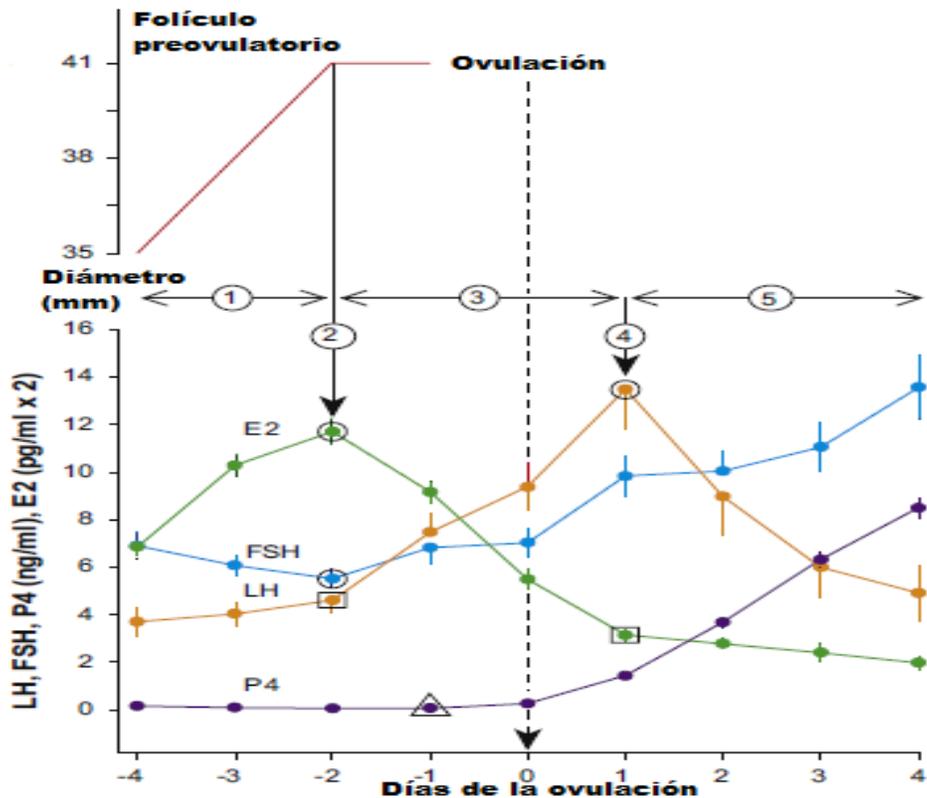


Imagen 11 Descripción esquemática del crecimiento del folículo preovulatorio y las concentraciones promedio de E2, LH, FSH y progesterona P4. La concentración de estradiol que se muestra debe de multiplicarse por 2. Los puntos en la gráfica de concentración que se encuentra encerrados en un círculo indican el día de transición del incremento a la disminución significativa de las concentraciones de LH, E2 o de la disminución al incremento en FSH. El cuadro indica el día significativo de la tasa de incremento de LH y la disminución de la tasa de E2. El triángulo indica el aumento significativo de P4. Los números circulados se refieren a los intervalos de cambios. Modificado de (Ginther et al., 2008)

La inhibición del crecimiento de los folículos pequeños no depende de mecanismos inhibitorios de folículo a folículo, pero la selección folicular depende de que el folículo más grande haya sufrido cambios importantes caracterizados por el aumento en la sensibilidad a las concentraciones de FSH circulante, también juegan un papel crucial los dramáticos cambios en el sistema que involucra al factor de crecimiento parecido a insulina (IGF) (IGF-I y II, proteínas de unión a IGF y proteasas de proteínas de unión a IGF) en el folículo más grande antes

del comienzo de la selección, jugando un rol crucial; (Aurich, 2011) al mismo tiempo que está sufriendo estos cambios, el folículo dominante suprime las concentraciones circulantes de FSH debido a su secreción de estrógenos e inhibina, habiéndose encontrado que el futuro folículo dominante eleva su secreción de estradiol un día antes de la selección folicular y que existe una relación inversa entre las concentraciones circulantes de FSH e inhibina durante el ciclo estral de la yegua. Es posible que la LH sistémica no esté involucrada en la selección folicular, sino que se requiera para el posterior crecimiento del folículo dominante después de la selección cuando las concentraciones de FSH se han reducido considerablemente (Ginther, 2000; Aurich, 2011).

El desarrollo folicular preovulatorio y la ovulación de las yeguas difiere respecto a otras especies de animales domésticos. El folículo dominante en fase preovulatoria es mucho más grande que en otras especies y su ruptura se da en una región específica del ovario que se conoce como fosa de ovulación, desde el momento de la selección este folículo crece a una tasa de 3 mm por día para alcanzar un diámetro aproximado de 35 mm cuatro días antes de la ovulación; el crecimiento continúa hasta 2 días antes de la ovulación cuando el tamaño folicular alcanza una meseta de aproximadamente 40 mm, (Ginther et al., 2008) sin embargo los folículos de las yeguas pueden crecer hasta alcanzar un tamaño de 55 mm o más. Para una determinada yegua el diámetro al momento de la ovulación es bastante repetible en ciclos consecutivos (*Tabla 2*).

Tabla 2 Desarrollo folicular durante el ciclo estral de la yegua: Diámetro folicular, concentraciones hormonales en la circulación periférica y acontecimientos en el folículo dominante. Modificado de (Aurich, 2011)

Día del ciclo	7-13	13-17	17-19	19-21	21
Diámetro	6mm	22mm	35mm	40mm	
Progreso del ciclo	Desarrollo de la ola folicular	Selección folicular	Comienzo de la fase preovulatoria	Fase preovulatoria	Ovulación
Concentración hormonal en la circulación periférica.	FSH ↑	FSH ↓ 17β-Estradiol ↑ Inhibina ↑	LH ↑ 17β-Estradiol ↑	LH ↑ 17β-Estradiol ↑	LH ↑ Progesterona ↑
Cambios en el folículo dominante	Surgimiento Crecimiento (todos los folículos de la ola)	Continúa el crecimiento (3mm por día) Activación de mecanismos de selección; Sensibilidad a FSH ↑ Libre IGF-1 ↑ Inhibina ↑ Estradiol ↑	Continúa el crecimiento (3mm por día)	El crecimiento se estaciona. Maduración; PGE ↑ PGF <sub>2a</sub> ↑ Prostaglandina deshidrogenasa ↑	Las células de la granulosa se luteinizan Progesterona ↑ Vascularización ↑

Histológicamente la maduración del folículo preovulatorio equino se caracteriza por una amplia expansión de las capas murales de las células de la granulosa, además de producirse una abundante acumulación de la matriz extracelular. El proceso ovulatorio de los

foliculos equinos implica un patrón específico y único de regulación de los genes de las células de la teca y de la granulosa, incluyendo diferencias en la expresión de una variedad de factores, entre ellos las enzimas que regulan la síntesis de prostaglandinas (Ginther et al., 2011). Durante la ovulación el ovocito y su corona radiada entran al oviducto, mientras que la mayor parte del líquido folicular pasa a la cavidad peritoneal, las hormonas presentes en este fluido se absorben rápidamente hacia la circulación, lo que conduce a un aumento pronunciado de las concentraciones de inhibina en el día de la ovulación (*Tabla 2*) (Ginther et al., 2008; Aurich, 2011).

En la yegua pueden presentarse ovulaciones dobles, esta condición se ve afectada por factores como la raza, el estado reproductivo, la edad y la manipulación farmacológica del ciclo estral; la incidencia espontánea de ovulaciones dobles varía entre 2% en ponis y 25% en caballos Pura Sangre Inglés, cuando dos folículos dominantes se desarrollan en la misma oleada folicular se producen ovulaciones dobles en alrededor del 40% de los casos (Ginther et al., 2008; Aurich, 2011), pudiendo ocurrir de forma sincrónica (intervalo de menos de 12 h entre ellas) o con intervalos reportados de hasta dos días o más entre ovulaciones, pudiendo dar pie a gestaciones gemelares.

El mecanismo mediante el cual se generan ovulaciones dobles involucra alteraciones en el establecimiento de la dominancia folicular, durante los dos y medio días que preceden a la ovulación, la tasa de crecimiento del folículo dominante en yeguas con ovulaciones dobles es menor que el de yeguas con ovulaciones simples, resultando en un diámetro folicular preovulatorio pequeño en yeguas con ovulación doble; el reducido ritmo de crecimiento folicular se relaciona con la baja concentración de FSH

muy probablemente por las mayores concentraciones de estradiol producido por ambos folículos preovulatorios (Ginther et al., 2008).

### **Función lútea**

Debido a la anatomía específica del ovario, el cuerpo lúteo (CL) de la yegua se encuentra en la parte interna del ovario y no sobresale de la superficie exterior como en otras especies, está formado por células lúteas y no lúteas y como en las otras especies las células lúteas se pueden diferenciar en células lúteas grandes y pequeñas, sin embargo en contraste con muchas otras especies, las células lúteas de la yegua no son de origen teca sino que derivan exclusivamente de las células de la granulosa del folículo preovulatorio; después de la ovulación las células de la teca se encuentran en diferentes etapas de degeneración y posteriormente se sustituyen por fibroblastos hipertrofiados, las células no lúteas del cuerpo lúteo son principalmente fibroblastos, células musculares lisas, macrófagos y células endometriales que se originan a partir del endotelio vascular del folículo posovulatorio. En la fase lútea temprana la progesterona producida por las células lúteas muestra una pronunciada actividad mitótica, el desarrollo lúteo se caracteriza además por una intensa angiogénesis regulada por factores tales como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) producido por las células lúteas (Aurich, 2011).

En las yeguas las concentraciones de progesterona circulante aumentan inmediatamente a partir del momento de la ovulación, alcanzando su punto máximo en el día 8 después de la ovulación y luego disminuyen lentamente hasta el comienzo de la luteólisis que ocurre aproximadamente en el día 14 (Aurich, 2011; Santos et al., 2015). Por medio de la ecografía transrectal se ha determinado que entre el día 4 y el día 15-16 del ciclo se produce una progresiva disminución en el

diámetro máximo del cuerpo lúteo (Ginther et al., 2007), sin embargo la concentración de la progesterona producida por el cuerpo lúteo aumenta significativamente entre el inicio y la mitad de la fase lútea cuando se alcanza la máxima concentración circulante, esto significa que aunque el volumen del cuerpo lúteo se está reduciendo, su eficiencia para la producción de progesterona aumenta progresivamente hasta la mitad del diestro; al igual que en otras especies, la función lútea está bajo el control de la LH y de la propia progesterona, sin embargo, solo se ha encontrado expresión de receptores para progesterona en las células lúteas grandes y no en células lúteas pequeñas, este hallazgo, junto con el fracaso para detectar enzimas esteroideogénicas en las células lúteas pequeñas ha llevado a sugerir que en la yegua la síntesis de progesterona se limita a células lúteas grandes a diferencia de lo que ocurre en otras especies en las que ambos tipos de células lúteas están implicadas en la producción de progesterona sosteniendo la hipótesis de que las células lúteas pequeñas en equinos son solo las precursoras de células lúteas grandes y que aumentan en su tamaño y función durante el desarrollo del CL (Aurich, 2011).

### **Luteólisis**

La regresión funcional y estructural del cuerpo lúteo o luteólisis, se produce al final del diestro en la ausencia de un embrión viable; en la yegua la comienza en promedio en el día 14 (día 0 = ovulación) y se completa en 23 horas (Santos et al., 2015), aunque las células lúteas tienen cierta sensibilidad a la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  casi inmediatamente después de la ovulación, solo después del día 5 después de la ovulación es posible inducir una luteólisis completa en respuesta a la administración de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exógena (Christensen et al., 2010).

La luteólisis funcional en la yegua se caracteriza por una disminución pronunciada en las concentraciones de progesterona en sangre alrededor del día 15 al 17 del ciclo (Ginther et al., 2007), esta coincide con una disminución pronunciada de la expresión de P450scc y posteriormente la mayoría de células lúteas productoras de hormonas experimentan una muerte celular programada por un aumento de marcadores apoptóticos, sin embargo, inicialmente todavía hay un subconjunto de células lúteas aún viables que se encuentran en etapas tempranas de división celular. La regresión morfológica del cuerpo lúteo ocurre más tarde y más lentamente.

La expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) disminuye durante la regresión temprana del CL, pero no antes de la apoptosis de las células lúteas, por lo que en las yeguas la luteólisis funcional no es iniciada por la muerte de células endoteliales del CL (Aurich, 2011) y no hay cambios importantes en la circulación sanguínea que contribuyan a la luteólisis (Ginther et al., 2007).

Se ha sugerido un papel regulador del sistema IGF sobre la función folicular y lútea de la yegua; lo más probable es que un incremento en IGFBP-2 en el momento de la luteólisis disminuya la biodisponibilidad de IGFs en el CL, por lo tanto la luteólisis funcional se ve facilitada al inhibirse el efecto protector de los IGF contra la apoptosis y su efecto estimulante sobre la esteroidogénesis (Aurich, 2011).

En la yegua, la señal inicial para la luteólisis es la secreción de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  durante la fase lútea tardía (Ginther et al., 2016) en contraste a lo que ocurre en rumiantes, la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de la yegua llega al ovario por vía sistémica y no por un mecanismo local, ya que en el equino no existe una estrecha relación entre la vena uterina y la arteria uterovárica (Zarco & Boeta, 2000; Aurich, 2011), sin embargo, se cree que el cuerpo

lúteo equino tiene una afinidad mucho más alta por la PGF2 $\alpha$ , lo que resulta en una mayor sensibilidad a esta hormona en el equino.

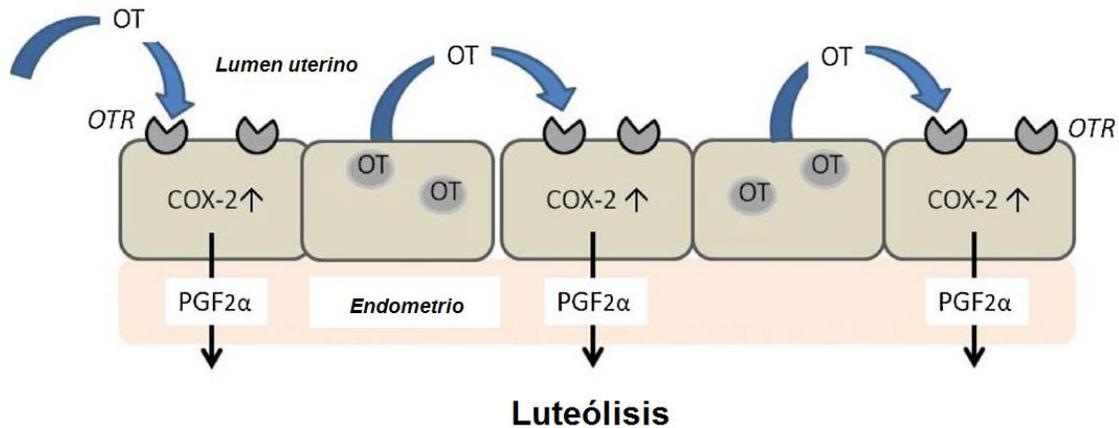


Imagen 12 Mecanismo sugerido para la regulación endocrina de la luteólisis en la yegua. (OT) Oxitocina, (OTR) Receptor de oxitocina, (COX-2) Ciclooxygenasa 2, (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) Prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  Modificado de (Aurich, 2011)

Para el día 15 del ciclo se incrementa considerablemente la expresión de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) en las células epiteliales del útero de yeguas no preñadas (Imagen 12), en cambio en animales gestantes en el mismo día 15 post-ovulación se produce una inhibición de la expresión de COX-2 en el endometrio, el resto de las enzimas involucradas en la síntesis de prostaglandinas no sufren cambios en el animal gestante con respecto a la yegua vacía; la regulación de la expresión de COX-2 endometrial por lo tanto se considera un acontecimiento clave para decidir entre la inducción de la luteólisis o el reconocimiento materno de la gestación (Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz, 2011; Aurich, 2011).

Al igual que en otras especies, la liberación de la PGF2 $\alpha$  es estimulada por la oxitocina; durante la etapa final del diestro se inicia la secreción de esta hormona, de origen hipofisario (Zarco-Quintero, 2009). En contraste con otras especies, en la yegua no existe una síntesis

significativa de oxitocina lútea, pero los equinos son la única especie doméstica en la que se ha localizado oxitocina en el endometrio, descubriendo y describiéndose células secretoras endometriales específicas que contienen oxitocina (Bae & Watson , 2003), por lo tanto, existe un sistema paracrino-autocrino que participa en la liberación endometrial de oxitocina y PGF<sub>2</sub>α para acelerar la luteólisis en yeguas vacías (Aurich, 2011).

### **Cambios durante el ciclo estral en útero, vagina y endometrio**

Durante el ciclo estral tanto el cervix como el útero, incluyendo el endometrio, sufren profundos cambios relacionados con las variaciones en el entorno endocrino (Zarco & Boeta, 2000), estos cambios pueden ser fácilmente detectados mediante un examen clínico; durante el estro, las altas concentraciones de estrógenos y bajas concentraciones de progesterona contribuyen a aumentar el edema de la pared uterina, inducir la apertura del cérvix y provocar un aplanamiento del útero y vagina (Samper & Pycocock, 2007); histológicamente, el edema endometrial es más aparente en el estrato compacto (Aurich, 2011) y a menudo se asocia con la acumulación de cantidades pequeñas y variables de líquido dentro del lumen uterino, el edema del endometrio en estro es fácilmente detectable por ultrasonografía transrectal en la que se observan los pliegues individuales del endometrio dirigiéndose hacia el centro, (*Imagen 13*) (Zarco & Boeta, 2000; Samper & Pycocock, 2007; Aurich, 2011; Brinsko et al., 2011) estas áreas tienen diferente ecotextura: las áreas anecóicas corresponden a las porciones edematosas de los pliegues, mientras que las zonas ecogénicas corresponden al tejido denso central; en conjunto, el edema endometrial resulta en una imagen ultrasonográfica característica del útero de la

yegua en celo que ha sido descrita como “gajos de naranja” o “rayos de bicicleta” (*Imagen 13*); en contraste, durante la fase lútea las paredes uterinas tienen tono y el cérvix se encuentra totalmente cerrado, la ecotextura uterina es homogénea y no se observa edema (Samper & Pycock, 2007; Aurich, 2011; Brinsko et al., 2011).

En la yegua, los patrones de secreción y actividad ciliar del endometrio son similares a los de otras especies; durante el estro las células de tipo poligonal con microvellosidades dominan la población celular, las células secretoras que se localizan alrededor de las aperturas de las glándulas endometriales son de tipo apócrino<sup>1</sup> o merócrino<sup>2</sup>; durante el estro la actividad secretora del endometrio, junto con el aumento de actividad del miometrio contribuyen a los mecanismos de limpieza uterina que evitan el establecimiento de una infección. Las células secretoras endometriales del equino producen, almacenan y secretan oxitocina y por lo tanto es probable que participen en la estimulación y el mantenimiento de la contractilidad uterina; la limpieza uterina después del servicio es realizada por células invasoras, principalmente granulocitos y macrófagos intraepiteliales, que se encuentran sobre todo en el epitelio luminal del cuerpo uterino.

Después del estro, el número de células endometriales secretoras cae rápidamente y solo unas pocas están presentes durante la fase lútea, en paralelo, el número de células ciliadas aumenta y alcanza su máximo a mediados del diestro pero de nuevo declinan hacia el final de la fase lútea (Aurich, 2011).

---

<sup>1</sup> Glándulas apócrinas - parte de las células corporales se pierden durante la secreción.

<sup>2</sup> Glándulas merócrinas - las células secretan sus sustancias por exocitosis.

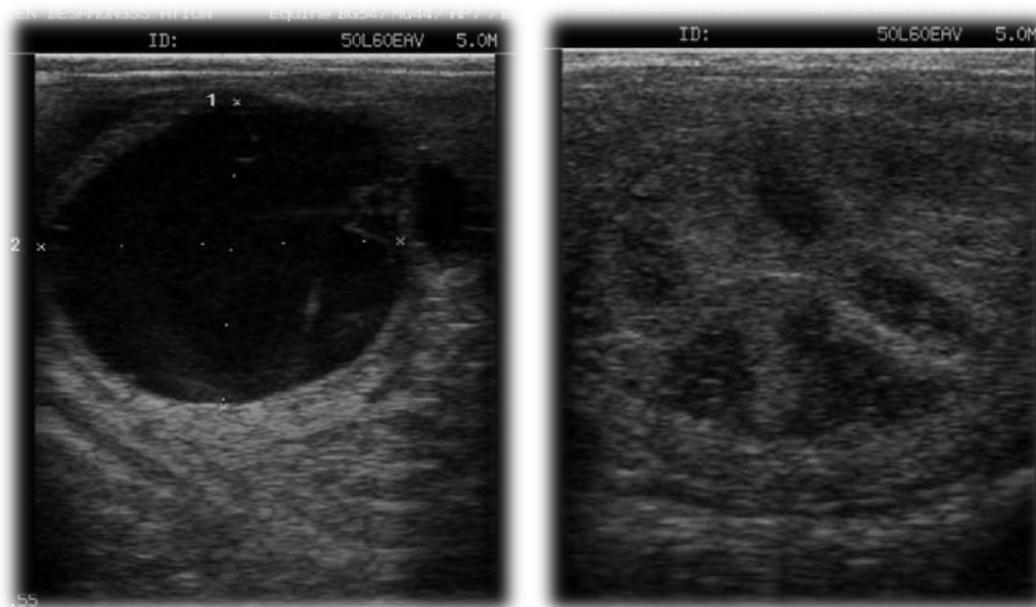


Imagen 13 Ultrasonografía transrectal de un folículo preovulatorio (izquierdo) y edema del útero de una yegua en celo (derecho). Modificado de (Aurich, 2011)

Los cambios endometriales relacionados con el ciclo estral son regulados por la progesterona y estrógenos secretados por los ovarios actuando sobre sus receptores endometriales. Existen receptores para progesterona y estrógenos en el epitelio luminal, el epitelio glandular y el estroma del endometrio equino, su expresión está muy influenciada por la etapa del ciclo estral, siendo máxima durante el estro y mínima durante el diestro tardío, lo que sugiere que la expresión de receptores para hormonas esteroides en el endometrio equino es estimulada por estrógenos e inhibida por la progesterona (Aurich, 2011).

### **Regulación de la actividad reproductiva estacional**

En los equinos, la actividad reproductiva estacional se ve estimulada durante la época del año con días largos y noches cortas (Palmer & Driancourt, 1983). Además del fotoperiodo, existen otros factores, tales como la edad, el estado reproductivo, la nutrición, la condición corporal

y la temperatura ambiental que pueden modular la actividad reproductiva estacional, por lo tanto, en la mayoría de las poblaciones de caballos existe una proporción variable de yeguas que siguen ovulando durante todo el año (Aurich, 2011).

Durante la temporada anovulatoria de invierno, que dura aproximadamente desde octubre a marzo, las fases prolongadas de secreción de melatonina cada noche contribuyen a reducir el contenido hipotalámico de GnRH y su liberación (Donadeu & Watson , 2007; Brinsko et al., 2011) (*Imagen 14*); sin embargo, también en caballos pinealectomizados se presentan ritmos reproductivos anuales, pero no son estrictamente sincrónicos con la geografía del año, esto indica que los cambios estacionales en la actividad reproductiva del caballo son generados por un ritmo endógeno que se pone a tiempo con los cambios en la duración del fotoperiodo (Aurich, 2011).

Mientras que las concentraciones plasmáticas medias de FSH y el contenido hipofisario de FSH son relativamente constantes durante todo el año, las concentraciones plasmáticas medias de LH alcanzan su máxima concentración en verano y son menores en yeguas en estado anovulatorio; en la circulación periférica, los pulsos de LH son casi indetectables durante la época anovulatoria.

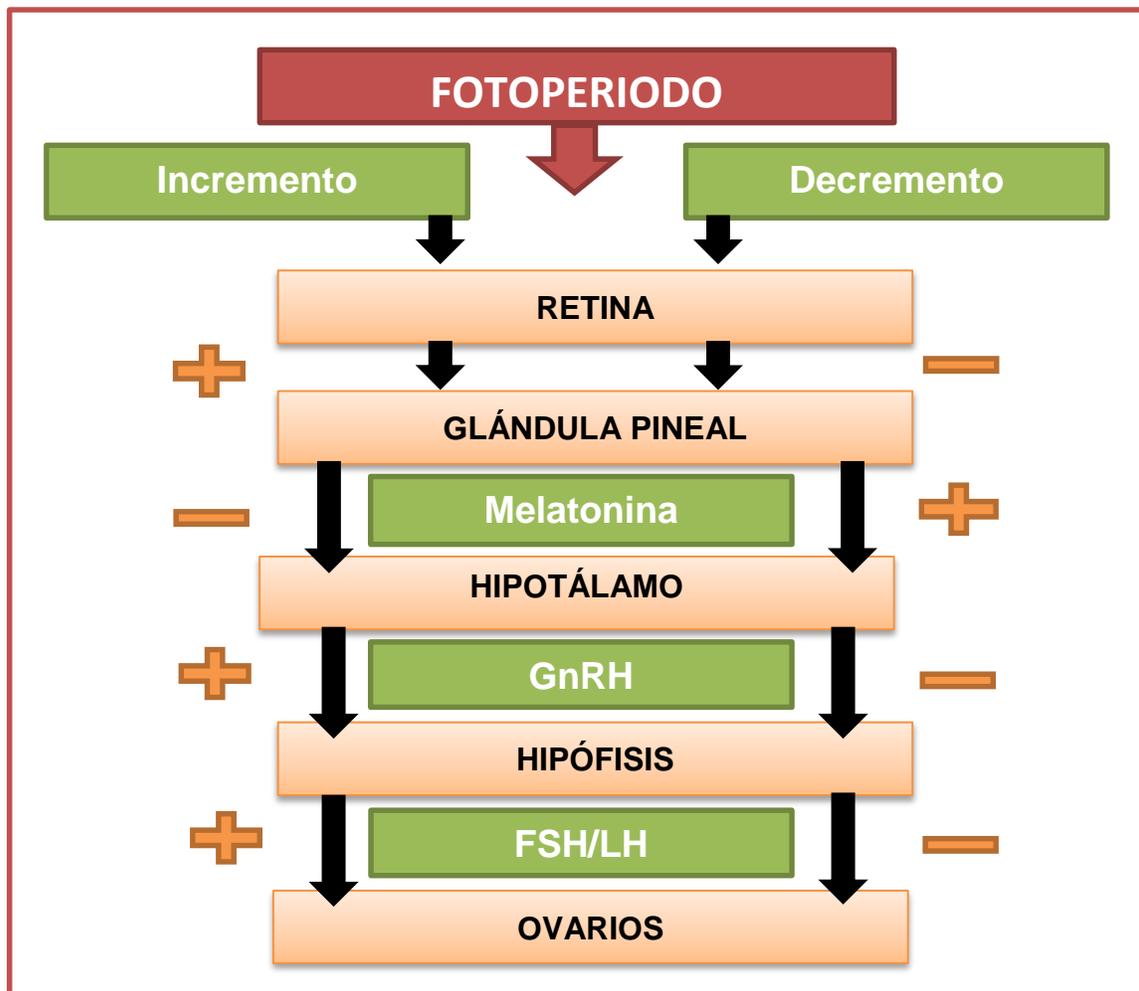


Imagen 14 Esquema de la regulación de la actividad reproductiva estacional. Modificado de (Brinsko et al., 2011).

Existen efectos estacionales pronunciados en la densidad de gonadotropos en la pars tuberalis de la adenohipófisis equina. En yeguas que están ciclando durante la etapa reproductiva, la densidad de gonadotropos en la pars tuberalis es de cuatro a cinco veces mayor que en yeguas que se encuentran en época anovulatoria, en contraste, no hay efectos de la actividad reproductiva estacional sobre la densidad de los gonadotropos en la pars distalis de la adenohipófisis. El patrón estacional en la densidad de gonadotropos de la pars tuberalis es probablemente el principal mecanismo subyacente en la liberación

diferencial de LH y FSH durante el ciclo reproductivo anual en la yegua (Aurich, 2011).

En la yegua la temporada anovulatoria se puede diferenciar en una fase de transición otoñal desde un estado de actividad cíclica a un estado de anestro profundo, seguido de un periodo de anovulación más superficial media y una fase de transición primaveral hacia la actividad ovulatoria. Durante la fase de transición de otoño, existe una inadecuada estimulación gonadotrópica durante el diestro temprano, lo que parece ser un evento crítico que conduce a un desarrollo folicular subóptimo y posteriormente a un estado de aciclicidad, en el último ciclo ovulatorio de la temporada, se prolonga el periodo con bajas concentraciones de FSH asociado a la ovulación, y durante el diestro temprano las elevaciones de FSH son pequeñas en comparación a lo que ocurre durante los ciclos ovulatorios en la etapa reproductiva; al mismo tiempo, al inicio de la transición otoñal la secreción de LH se reduce porque la elevación preovulatoria de LH se acorta, más adelante el pico de LH no se genera en el momento esperado del ciclo, lo que da como resultado la anovulación (Aurich, 2011).

La falla en la ovulación es seguida por una etapa con niveles variables de hormonas y la actividad folicular se reduce gradualmente hasta llegar a los niveles característicos del anestro profundo; durante este período el crecimiento folicular es mínimo, solo algunos folículos llegan a alcanzar un diámetro mayor de 15mm y el diámetro máximo del folículo más grande no excede de 16mm; durante esta etapa no se desarrollan folículos dominantes; las bajas concentraciones circulantes de LH contribuyen a la reducción del crecimiento folicular, sin embargo, durante toda la época anovulatoria es posible observar aumentos

repentinos de FSH y el surgimiento de oleadas foliculares (Donadeu & Watson , 2007).

El periodo de transición de primavera tiene una longitud variable que puede ir de 30 a 90 días. Su comienzo se caracteriza por el reinicio del proceso de selección folicular y la aparición de los primeros folículos dominantes (Brinsko et al., 2011). Comienzan a aparecer un creciente número de folículos que llegan a alcanzar un diámetro mayor a 15mm. Después, se desarrollan de 1 a 3 ondas foliculares anovulatorias antes de que se produzca la primera ovulación (Donadeu & Watson , 2007). El factor clave que hace la diferencia en el desarrollo folicular entre la fase anovulatoria profunda y la transición de primavera no es una diferencia en la liberación de FSH hipofisaria. Al igual que en ovejas, existe una sensibilidad distinta a la FSH entre los folículos de yeguas en época anovulatoria y los de yeguas ovulando, lo que se debe a una baja expresión de los receptores para FSH durante el anestro profundo y una mucho mayor expresión en los folículos de yeguas en la época ovulatoria. Lo más probable es que diversos cambios a nivel ovárico contribuyan a estas diferencias en sensibilidad a la FSH; entre estos cambios se pueden mencionar diferencias en la expresión de receptores para dopamina (D2) en la corteza ovárica o la expresión de miembros del sistema IGF dentro de los folículos ováricos.

Es posible que también estén involucrados cambios estacionales en las concentraciones de hormonas circulantes, tales como la prolactina o la hormona del crecimiento (Aurich, 2011). Sin embargo, el factor más importante para el reinicio de la actividad ovárica al final de la fase de transición es la aparición de pulsos frecuentes de secreción de LH (Ginther, 2000). En la etapa de transición, al igual que durante la temporada ovulatoria, se requiere suficiente LH para promover el

desarrollo del folículo más grande después del comienzo de la selección. A diferencia de los folículos ovulatorios, los folículos dominantes de las oleadas foliculares anovulatorias que se presentan durante la transición primaveral se desarrollan en presencia de bajas concentraciones circulantes de LH, por lo que presentan una capa de la teca poco desarrollada, escasa vascularización y una deficiencia en las etapas iniciales de la esteroidogénesis. La reanudación de la esteroidogénesis aumenta gradualmente en sucesivos folículos anovulatorios durante la transición de primavera, hasta que un aumento importante en la liberación de LH parece ser el acontecimiento clave que conduce finalmente a la primera ovulación (Donadeu & Watson , 2007; Aurich, 2011).

### **Comportamiento reproductivo**

El comportamiento estral de la yegua se ha agrupado arbitrariamente en tres categorías: atractividad (la yegua estimula el apetito sexual del macho), proceptividad (la yegua responde a estímulos del macho) y receptividad (finalmente, el comportamiento de la yegua facilita la cópula) (Sharon & Crowell-Davis, 2007). La yegua en celo gira sus cuartos traseros hacia el semental y muestra una postura característica, en la que baja la pelvis y mantiene rectas y ligeramente abiertas las extremidades traseras. Esto se acompaña por la desviación de la cola y la exposición de la región perineal al mismo tiempo que se produce una eversión rítmica del clítoris (espejeo), y con frecuencia arroja pequeñas cantidades de orina (*Imagen 15*). La micción frecuente asegura el contacto con el semental, que mostrará una respuesta olfativa, incluyendo frecuentemente el signo de flehmen (Sharon & Crowell-Davis, 2007; Brinsko et al., 2011). El comportamiento de la yegua por lo

tanto puede funcionar activando quimiorreceptores del semental para prepararlo para la cópula (Aurich, 2011).

Las yeguas en celo presentan una expresión facial única que se caracteriza por la relajación de los músculos faciales, las orejas hacia los lados y la cabeza baja. En contraste con las yeguas en celo, las yeguas que se encuentran en la fase lútea están menos interesadas en el semental. Si un semental se acerca empiezan a chillar, atacan y patean al semental. La expresión en su cara es de agresividad, que se caracteriza por la tensión de los músculos de la cara, las orejas hacia atrás y pegadas al cráneo, y a menudo amenazan con morder al semental (Sharon & Crowell-Davis, 2007).

Las condiciones actuales de reproducción de los caballos domésticos, impiden que las yeguas puedan formar vínculos sociales con el semental, como pasa en vida feral, donde se establecen grupos estables (Sharon & Crowell-Davis, 2007). Con frecuencia se expone una yegua al semental para detectar la presencia de signos de estro (“teasing”). Sin embargo, en muchos casos el semental no es familiar para la yegua y nunca se ha formado un vínculo social (Brinsko et al., 2011; Aurich, 2011; Sharon & Crowell-Davis, 2007), lo que dificulta una respuesta conductual apropiada. Adicionalmente, muchas yeguas muestran preferencia individual hacia un semental en particular y pueden evitar a otros sementales por completo. Estos factores contribuyen a que las yeguas que están en celo no siempre exhiban comportamiento estral cuando son expuestas a un semental (Aurich, 2011).



Imagen 15 Comportamiento reproductivo de la yegua y el semental. Foto propia clínica y farmacia veterinaria J y R San Miguel Tenextatiloyan Zautla Puebla.

El comportamiento estral de la yegua es inhibido por la progesterona y facilitado por el estradiol. Sin embargo, en ocasiones es posible observar comportamiento estral incluso en yeguas en estado anovulatorio con ovarios inactivos y pequeños. (Sharon & Crowell-Davis, 2007), también en yeguas ovariectomizadas se ha observado comportamiento estral a intervalos irregulares. En estos casos el comportamiento varía desde un leve interés por el semental a un completo repertorio de comportamiento estral, incluyendo la aceptación a la monta y la cópula (Sharon & Crowell-Davis, 2007; Aurich, 2011). El comportamiento estral en yeguas en estado anovulatorio es muy probablemente causado por pequeñas cantidades de estradiol sintetizado por la corteza adrenal, actuando cuando la yegua tiene una alta sensibilidad a las hormonas esteroideas debido a una completa ausencia de progesterona circulante (Sharon & Crowell-Davis, 2007).

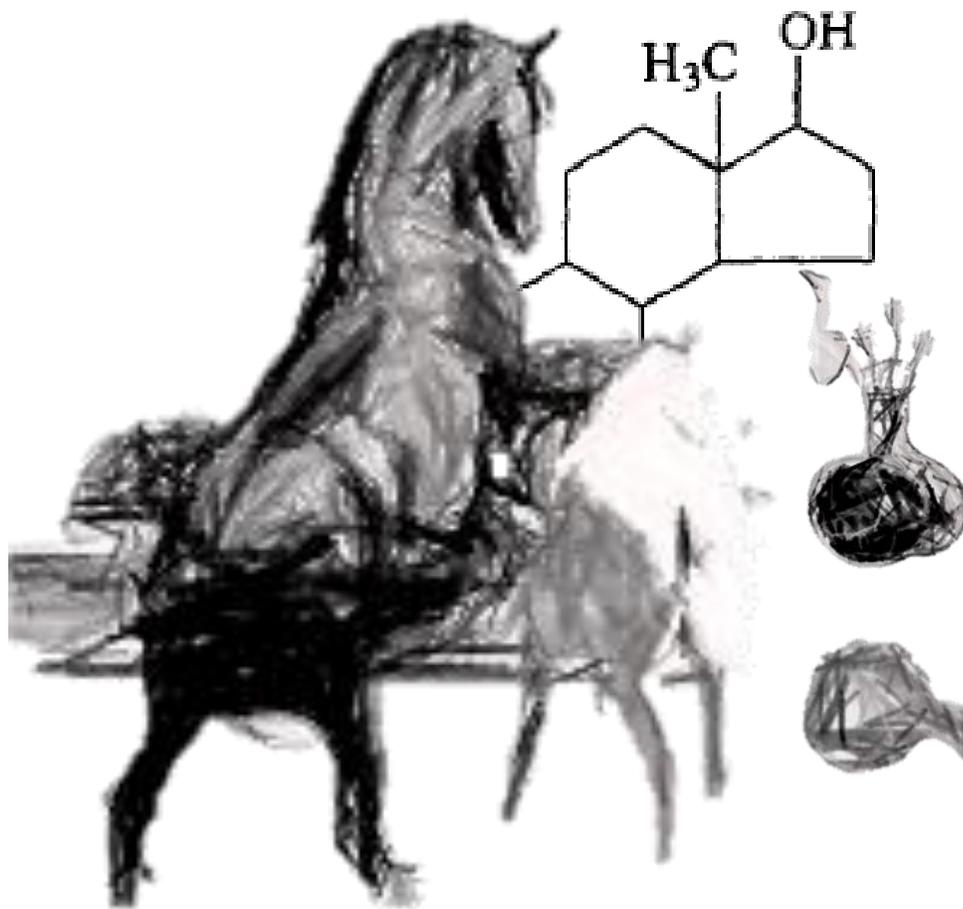
En contraste con lo que ocurre en otras especies, en las yeguas tanto la primera ovulación de su vida como la primera ovulación de la época

reproductiva y la primera ovulación posparto se acompañan con signos de estro. En las yeguas posparto esto facilita la concepción de un potro cada año durante la primavera, que generalmente es el momento más adecuado del año en condiciones ferales (Aurich, 2011). La presencia de comportamiento estral de la yegua durante los periodos anovulatorios probamente contribuyan a facilitar el mantenimiento de la organización social en caballos ferales (Sharon & Crowell-Davis, 2007).

## SECCIÓN 2

### ALTERACIONES

### NEUROENDOCRINAS EN EL EJE REPRODUCTIVO DE LA YEGUA



## 7. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA SALUD REPRODUCTIVA DE LA YEGUA

*Baldur montó, el potro resbaló, se alzó,  
se puso derecho, unió tendón con tendón,  
hueso con hueso, articulación con articulación,  
y curó en el nombre de Odín.  
BALDUR*

### Introducción

Desafortunadamente aún no existen métodos para medir a nivel de campo, en forma rápida y confiable, las concentraciones séricas o plasmáticas de las principales hormonas relacionadas con la reproducción (esteroides, gonadotropinas, etc.). Este tipo de métodos facilitaría la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y haría posible obtener información sobre anormalidades y su relación con la subfertilidad (Frazer, 2005). Entre los factores que limitan la utilidad de las determinaciones hormonales es la larga vida media de las gonadotropinas equinas en la sangre periférica (Aurich, 2011), lo que dificulta conocer su patrón preciso de secreción. Esto ha obligado, experimentalmente, a medir las concentraciones de GnRH en la circulación portal, requiriéndose para ello la cateterización de los vasos hipotálamo-hipofisarios (Aurich, 2011). En la actualidad, la medición de éstas y otras hormonas del sistema nervioso central está restringida a los equipos de investigación (Frazer, 2005). Debido a que tanto la frecuencia como la amplitud de los pulsos de GnRH y gonadotropinas influyen sobre el efecto final (Aurich, 2011), y a que además existen diversas isoformas de gonadotropinas con bioactividad diferente (Montero-Pardo et al., 2015), es difícil interpretar el significado preciso de determinada concentración hormonal.

Por lo anterior, el médico veterinario debe auxiliarse con otras herramientas diagnósticas para llegar a identificar problemas que

tengan que ver con alteraciones hormonales que provoquen subfertilidad en la yegua. En el presente capítulo se describirán diferentes métodos auxiliares para el diagnóstico de la salud reproductiva de la yegua, incluyendo: Examen de los genitales externos, examen del tracto genital interno; palpación rectal, ecografía, examen vaginal, vaginoscopia y examen digital. Estos métodos deben acompañarse de procedimientos diseñados individualmente en relación con la reseña, la anamnesis y los hallazgos iniciales.

Antes de realizar cualquier método diagnóstico el médico veterinario tiene que asegurarse que la yegua este bien sujeta. La sujeción adecuada para cada yegua dependerá de su temperamento (Frazer, 2005). Sin embargo, ningún método de sujeción es ideal (Allen, 1994); los métodos más comunes son el uso de potros de sujeción, arcial, brida, pacas y tranquilizantes, como la detomidina ( $40\mu\text{g}/\text{Kg}$  vía EV) y la xilacina ( $1.1\text{mg}/\text{Kg}$  vía EV ó  $2.2\text{mg}/\text{Kg}$  vía IM) (England, 2005; Sumano-López & Ocampo-Camberos, 2006).

### **Reseña, historial reproductivo y anamnesis**

A menudo estos puntos son pasados por alto en el examen de la salud reproductiva, a pesar de que a través de ellos es posible identificar problemas y guiar un probable método diagnóstico (Frazer, 2005). La reseña debe incluir datos generales como: edad, salud, raza, fin zootécnico, etc. En la historia reproductiva se debe preguntar por la regularidad y duración de los ciclos estrales, el comportamiento de la yegua, el número de partos y si estos fueron normales, si existió retención de membranas fetales, fechas de servicios y si los servicios fueron por medio de inseminación artificial o por monta natural. También debe indagarse si se ha manipulado hormonalmente el ciclo estral, si la yegua ha presentado alguna infección uterina y como se ha

tratado etc. (Zarco & Boeta, 2000; Ricketts & Thoedsson , 2007; Pinto & Frazer, 2013). La anamnesis debe basarse en preguntas simples que complementen el panorama de la situación actual. Cuando se sospecha de problemas hormonales que causan subfertilidad se deben incluir preguntas sobre la presentación y duración de los celos, así como sobre el comportamiento de la yegua durante los mismos (Zarco & Boeta, 2000; Pinto & Frazer, 2013). Es muy importante preguntar por fármacos utilizados en la yegua dado que algunos pueden causar alteraciones en la reproducción, como los esteroides o los antiinflamatorios no esteroideos. Por ejemplo; Se ha demostrado que el tratamiento sistémico con flunixin de meglumine (FM) durante la fase folicular inhibe la síntesis de prostaglandinas y provoca la formación de folículos hemorrágicos anovulatorios. El FM actúa sobre la ciclooxigenasa en el endometrio y por lo tanto bloquea la síntesis de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Santos et al., 2013).

### **Examen Físico General**

Después de la anamnesis se debe realizar un pequeño examen físico general (*Imagen 16*) para asegurarse que la yegua no tenga alguna alteración detectable que pudiera interferir con su capacidad reproductora (Frazer, 2005). Dentro de este examen se debe poner especial cuidado en el sistema músculo esquelético (Pinto & Frazer, 2013), la detección de condiciones corporales extremas, como el debilitamiento o la obesidad (Asbury, 1999). También se debe evaluar el aspecto general de la yegua ya que los equinos con hipertrofia o hiperplasia de la glándula hipófisis (cuadro parecido a la enfermedad de Cushing), así como las yeguas con disfunciones de la glándula tiroides suelen presentar un grado variable de hirsutismo junto con otros signos sistémicos además de subfertilidad (Frazer, 2005).



Imagen 16 Examen físico general para detectar alguna alteración que interfiera con la capacidad reproductiva. Foto personal

## **Examinación de los genitales externos**

### **Examen de la vulva**

La mala conformación de la vulva puede ser causa de subfertilidad e infecciones genitales. Los labios vulvares deben mantenerse cerrados de manera uniforme. La comisura dorsal de la vulva no debe estar a más de 4 cm por encima del suelo de la pelvis, y al menos dos terceras partes de la vulva se deben situar por debajo del suelo de la pelvis. Los labios vulvares no deben tener una pendiente de craneal a caudal mayor a  $10^\circ$  con respecto a la vertical (Zarco & Boeta, 2000; Pinto & Frazer, 2013).

### **Descargas**

Se debe observar la presencia o la ausencia de descargas en los labios de la vulva, la cola o los cuartos traseros (Pinto & Frazer, 2013).

## **Clítoris**

El clítoris puede albergar a los organismos responsables de la metritis contagiosa equina (MCE) (*Taylorella equigenitalis*), así como a otros organismos venéreos transmisibles. Para tomar una muestra y corroborar la presencia de estos organismos se usa un hisopo de tipo hospitalario estándar para muestrear la fosa del clítoris. También puede usarse un hisopo con punta estrecha para la zona central y los senos laterales del clítoris, si estos están presentes. Una vez obtenida la muestra los hisopos se colocan en un medio de transporte *Amies charcoal* y se mantienen a 4°C hasta su llegada al laboratorio. Si se van a tomar muestras a varias yeguas se debe usar un guante desechable por yegua para la eversión del clítoris (Brinsko et al., 2011; Pinto & Frazer, 2013).

## **Glándulas mamarias**

Finalmente se evalúan las glándulas mamarias y su capacidad de lactar normalmente (Pinto & Frazer, 2013).

## **Examinación del tracto genital interno**

La examinación del tracto genital interno se realiza por medio de la palpación por el recto (*Imagen 17*) y ultrasonografía transrectal (Zarco & Boeta, 2000; Ricketts & Thoedsson , 2007; Brinsko et al., 2011).



Imagen 17 Examen del tracto genital interno por medio de palpación. Foto personal

### **Cérvix**

Se examina que la forma y consistencia del cérvix coincida con la etapa del ciclo estral (Pinto & Frazer, 2013).

### **Útero y pliegues del endometrio**

El útero y los pliegues del endometrio se revisan para identificar la presencia de líquido libre en el lumen, quistes endometriales, edema endometrial, o la presencia de saculaciones en la unión del cuerpo y el cuerno uterino (Pinto & Frazer, 2013; Brinsko et al., 2011). La ultrasonografía del útero también permite reconocer la presencia de edema sugestivo de estro. También se utiliza la ultrasonografía para diagnosticar la gestación. Las vesículas embrionarias son detectables por la mayoría de equipos de ultrasonido disponibles desde que tienen

un diámetro de 5 a 10 mm (Zarco & Boeta, 2000; Ricketts & Thoedsson , 2007).

### **Ovarios**

En los ovarios se evalúa su tamaño y forma. Por medio de ultrasonografía se pueden evaluar aspectos no detectables fácilmente mediante la palpación rectal, como la presencia y diámetro de los folículos, el estado de desarrollo del cuerpo hemorrágico, la presencia de cuerpo lúteo, y la presencia de otras estructuras, como folículos hemorrágicos anovulatorios o alteraciones sugestivas de tumor de células de la granulosa (Zarco & Boeta, 2000; Ricketts & Thoedsson , 2007). Con experiencia es posible palpar la fosa ovárica (Pinto & Frazer, 2013).

### **Examen vaginal**

#### **Espéculo o vaginoscopio**

El examen vaginal se puede realizar digitalmente o con ayuda de un espéculo o vaginoscopio. Con el espéculo se evalúa el cierre vestibulovaginal que sirve como una barrera contra las infecciones bacterianas ascendentes. Este cierre se analiza mejor durante el estro, utilizando un espéculo ligeramente lubricado. Si el cierre es correcto se encuentra resistencia. La “prueba de succión” de aire también puede realizarse para evaluar la integridad del cierre vestibulovaginal. Cuando los labios se separaron suavemente, en las yeguas con un cierre vestibulovaginal incompetente se producen un sonido característico, indicando que el aire es succionado hacia el interior de la vagina. Si la yegua tiene un cierre vestibulovaginal competente el aire no entra en la vagina. También se evalúa el aspecto del cuello del útero y de la vagina,

la presencia de urovagina, o alguna fuente de exudados y varicosidades vaginales en la región del cierre vestibulovaginal (Pinto & Frazer, 2013).

### **Digital**

El examen digital es útil para evaluar la presencia de un desgarre cervical o adherencias, desgarros vaginales o fistulas rectovestibulares pequeñas (Pinto & Frazer, 2013).

### **Estudios especiales**

De acuerdo a los resultados obtenidos en los exámenes descritos anteriormente se podrán realizar procedimientos diseñados para identificar problemas particulares. Dentro de estos estudios se encuentran los hisopados endometriales para cultivo microbiológico, la citología endometrial, la biopsia endometrial, la endoscopia y los análisis de hormonas (Ricketts & Thoedsson , 2007). Estos últimos se limitan a medir progesterona, inhibina, hormona antimulleriana y testosterona. La progesterona ayuda a evaluar la función lútea, los incrementos en las concentraciones de inhibina, testosterona y AMH pueden indicar la presencia de un tumor de las células de la granulosa. La disminución de las concentraciones de la AMH se asocia al reinicio de la actividad folicular (McCue , 2001; Ricketts & Thoedsson , 2007; Gharagozlu et al., 2014).

## 8. REVISIÓN DE ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS EN EL EJE REPRODUCTIVO DE LA YEGUA

“La naturaleza ha creado los caballos para que no  
se detenga nuestro aprendizaje sobre el rol que  
ocupamos en el concierto del universo”  
GABRIEL OLIVERIO

Uno de los principales signos de las alteraciones reproductivas en la yegua es la presencia de intervalos anormales entre estros, lo que es resultado de estros o diestros cortos o largos (Carleton, 2011) (Tabla 3). Muchas de estas alteraciones son neuroendocrinas y afectan al eje reproductivo de la yegua.

En este capítulo se abordaran las principales alteraciones neuroendocrinas del eje reproductivo de la yegua. (Alteraciones del hipotálamo, hipófisis, patologías del ovario y anormalidades de la función lútea).

Tabla 3 Intervalos estrales anormales, se enlistan las principales alteraciones que modifican el intervalo entre estros y se describen brevemente las alteraciones no endocrinas. Información modificada de (Carleton, 2011)

<b>Intervalos estrales anormales</b>		
	Estacionalidad	Actividad fisiológica normal (Capítulo 6; Ciclo reproductivo de los equinos)
<i>Duración estral corta</i>	Estro silencioso	La actividad ovárica del ciclo estral ocurre de manera normal, pero los signos de receptividad sexual son mínimos o nulos. El problema de la falta de comportamiento está asociado con nerviosismo, con la presencia del potro, o con yeguas jóvenes. Se sabe que el estro silencioso está muy asociado con el uso previo de esteroides anabólicos.
	Disfunción de la pars intermedia equina	Alteración neuroendocrina (Capítulo 8; Alteraciones de la hipófisis)
<i>Duración estral alargada</i>	Estacionalidad	Actividad fisiológica normal (Capítulo 6; Ciclo reproductivo de los equinos)
	(TCG, TCGT)	Alteración neuroendocrina (Capítulo 8;

	Patologías del ovario)	
	Problemas genéticos	Diagénesis gonadal con defectos cromosomales, ejemplo: el síndrome de Turner, XO, XXX. Pueden causar anestro, exhibición de estros prolongados y estros erráticos.
	Disfunción ovárica relacionada con la edad	Alteración neuroendocrina (Capítulo 8; Patologías del ovario).
	Enfermedades uterinas	Se explica acerca de su función endocrina y patofisiología en el capítulo 8; anomalías de la función lútea.
<i>Intervalo inter-ovulatorio acortado</i>	Enfermedades sistémicas	Se explica acerca de su función endocrina y patofisiología en el capítulo 8, anomalías de la función lútea.
	Iatrogenia/Farmacéutica	Administración de $\text{PGF}_{2\alpha}$ , infusiones intrauterinas, procedimientos de biopsias uterinas.
	Foliculos anovulatorios hemorrágicos.	Alteración neuroendocrina (Capítulo 8; Patologías del ovario).
	Cuerpo lúteo persistente	Alteración neuroendocrina (Capítulo 8, sección: alteraciones de la función lútea).
<i>Intervalo inter-ovulatorio alargado.</i>	Preñez	La función lútea persiste en presencia de la concepción. El comportamiento estral durante la preñez es algo normal en esta especie y puede confundirse con un intervalo entre estros anormal.
	Iatrogenia/Farmacéutica	La administración de progesterona suprime el comportamiento estral. Los antiinflamatorios no esteroides interfieren con la liberación de $\text{PGF}_{2\alpha}$ resultando en una actividad lútea prolongada. El empleo del agonista de GnRH (deslorelina) se ha asociado con intervalos inter-ovulatorios prolongados.

## **Alteraciones del hipotálamo**

En humanos se han reportados diversas patologías hipotalámicas que resultan en la alteración de los niveles promedio de gonadotropinas. Algunas de ellas son causadas por una alteración en la pulsatilidad de la GnRH (Gomez & Paniagua, 2002). Sin embargo, en la búsqueda de información para la elaboración de este trabajo no fue posible encontrar publicaciones sobre alteraciones hipotalámicas que afecten de manera directa la reproducción de los equinos.

En otras especies se sabe que una falla en el desarrollo embrionario puede provocar alteraciones futuras en la pubertad, fertilidad y comportamiento sexual en equinos. Recientemente se ha demostrado en diversas especies que las mutaciones en el gen de la kisspeptina o en el del receptor para kisspeptina resultan en una condición hipogonadal (Kirilov et al., 2013), ya que la kisspeptina secretada por neuronas hipotalámicas es la principal señal estimulante de la secreción de GnRH en todas las especies, incluyendo al equino (Magee et al., 2009; Piet et al., 2015).

## **Alteraciones en la hipófisis**

Se ha reportado que algunos desórdenes reproductivos se deben a mutaciones en los genes que codifican a las gonadotropinas o a otras proteínas o polipéptidos que forman parte de las vías de transducción de señales celulares (por ejemplo: proteína Gs), o de los receptores hormonales. Por ejemplo, el análisis de la secuencia del receptor para GnRH mostró que algunas mutaciones “naturales” a este nivel pueden resultar en un hipogonadismo hipogonadotrópico; las mutaciones en los receptores a andrógenos producen un amplio espectro de síndromes clínicos, que van desde pseudohermafroditismo masculino hasta la

feminización testicular Además, alteraciones en el receptor a LH pueden producir pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, con niveles elevados de testosterona y niveles bajos de gonadotropinas. Sin embargo, la información sobre este tipo de alteración se restringe principalmente a humanos y animales de laboratorio (Gore, 2008).

Aunque el síndrome de la pars intermedia de la hipófisis es el único trastorno descrito en esta sección, a lo largo del capítulo se describen otras alteraciones cuyo origen puede ser atribuido a una falla hipofisaria. Sin embargo, debido a que su origen no se ha determinado con precisión y a que la alteración principal se manifiesta clínicamente en otro nivel, no fueron descritos en esta sección.

### **Síndrome de la pars intermedia equina**

#### ***Presentación***

La disfunción de la *pars intermedia* (DPIE) (síndrome de Cushing equino o SCE) ha evolucionado a partir de una condición que una vez fue considerada como una rara patología endocrina, en cuyo diagnóstico y tratamiento raramente intervenían médicos veterinarios, hasta una condición encontrada casi a diario en la práctica equina (Durham et al., 2014). Es una de las enfermedades endócrinas más comunes en caballos de más de 15 años de edad (McFalane, 2006), siendo una causa importante de morbilidad en caballos y ponis, desde adultos hasta ancianos. Aunque la enfermedad se puede observar ocasionalmente en caballos jóvenes, afecta a más del 20% de los caballos de 15 años o más.

Entre 1993 y 2004 hubo un incremento de más de 12 veces en los ingresos hospitalarios por DPIE en relación con el total de altas en hospitales veterinarios universitarios estadounidenses (Durham et al.,

2014). Esto se relacionó con el incremento de la población de caballos con edades avanzadas en las últimas décadas (McFarlane, 2011).

Diversas investigaciones epidemiológicas recientes han sugerido una prevalencia de la enfermedad de 15% a 30% en equinos viejos. El uso de la determinación de concentraciones de ACTH y  $\alpha$ -MSH en plasma como prueba diagnóstica, mostró resultados positivos para la DPIE en el 20% de los caballos viejos, y el 80% de los caballos con resultados positivos presentaron signos clínicos concurrentes de la enfermedad (McFarlane, 2011). Al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la DPIE es la edad. Por lo general, el reconocimiento de los signos clínicos se produce en los animales entre 18 y 20 años de edad, y muy ocasionalmente se ha informado en los caballos menores de 10 años (McFarlane, 2011). En informes recientes se ha considerado que varias razas de ponis tienen mayor riesgo para el desarrollo de la DPIE. Sin embargo en un estudio reciente de caballos viejos no se encontró un efecto de la raza ni de la estatura sobre el riesgo de presentar la DPIE. Por otra parte, los informes de la literatura actual sugieren que no hay diferencia en la incidencia de la DPIE entre machos y hembras, a diferencia de los primeros estudios que sugerían que las yeguas eran más propensas (McFarlane, 2011).

En los últimos años el conocimiento sobre esta patología se ha incrementado, al igual que las pruebas de diagnóstico y tratamiento (McFarlane, 2011).

### *Signos clínicos*

Los primeros signos clínicos de la DPIE incluyen la laminitis, patrones de crecimiento anormal del pelo, una atrofia muscular que conduce al

desarrollo de una “barriga” y / o un “lomo pandeado”, la distribución anormal de la grasa (especialmente periorbital) y el letargo. (Imagen 18) Todos estos signos deben considerarse como señales potenciales de la enfermedad clínica (Durham et al., 2014). Otros signos que pueden ser vistos en asociación con el SCE incluyen un crecimiento abundante de pelo, cambio de color, polidipsia y poliuria, sudoración excesiva o disminuida, susceptibilidad a infecciones secundarias, infertilidad, y en raras ocasiones, la actividad convulsiva (Durham et al., 2014). Las yeguas presentan un cuadro de ciclos estrales anormales, infertilidad o ambos trastornos simultáneamente (Frazer, 2005).



Imagen 18 Yegua de 19 años diagnosticada con Síndrome de Cushing Equino. Foto personal, tomada en la Clínica de Equinos “Diteq” dirigida por la MVZ, MSc, PhD, ACVIM María Masri Daba

De los signos clínicos que pueden sugerir la presencia de la DPIE, la laminitis puede ser la más grave, aunque de ninguna manera todos los casos de la DPIE desarrollan laminitis. Es probable que la DPIE subclínica haya estado presente durante meses a años antes del

desarrollo de laminitis clínicamente reconocida. Un estudio australiano mostró una prevalencia del 13% de laminitis en 69 caballos de edad avanzada con diagnóstico de SCE (Durham et al., 2014).

### ***Fisiopatología***

Los caballos con DPIE tienen hiperplasia de la pars intermedia, caracterizada por un adenoma único grande o múltiples adenomas pequeños (*Imagen 19*). Se ha caracterizado como una neoplasia benigna de la hipófisis. Sin embargo, los hallazgos clínicos, farmacológicos, bioquímicos y los datos histopatológicos indican que la DPIE es una enfermedad neurodegenerativa asociada con pérdida de inhibición dopaminérgica de los melanotropos de la pars intermedia. El curso clínico de la DPIE es típico de una enfermedad neurodegenerativa ya que es una enfermedad lentamente progresiva que afecta principalmente a los animales viejos (McFarlane, 2011).

Los caballos con DPIE desarrollan una hipófisis más grande que puede alcanzar hasta cinco veces su peso normal. A medida que la pars intermedia se expande, generalmente presiona los lóbulos hipofisarios contiguos y el hipotálamo, provocando una pérdida de la función de estos tejidos. Por el contrario, la pars intermedia permanece activa en caballos con DPIE, secretando a la circulación periférica cantidades relativamente grandes (hasta 40 veces la cantidad normal) de péptidos derivados de POMC<sup>3</sup> de la pars intermedia. Los signos clínicos de la enfermedad parecen ser provocados por la pérdida de la función neuroendocrina de los tejidos contiguos. Algunas evidencias indican que

---

<sup>3</sup> La proopiomelanocortina (POMC) es el nombre de un polipéptido precursor de otras proteínas, fundamentalmente hormonas. La POMC puede ser procesada dentro de la célula que la produce enzimáticamente para dar origen a los péptidos siguientes: hormona adenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MSH),  $\beta$ -endorfinas ( $\beta$ -END) y péptido del lóbulo intermedio similar a corticotropina (CLIP).

la pérdida de la inhibición dopaminérgica es crítica en la patología de la DPIE. Las concentraciones de dopamina<sup>4</sup> y de los metabolitos de la dopamina en la pars intermedia de los caballos con DPIE son ocho veces menores que los de animales sanos de la misma edad (Christensen et al., 2010), en los que los melanotropos secretan primordialmente la hormona estimulante de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH) (McFarlane, 2011).

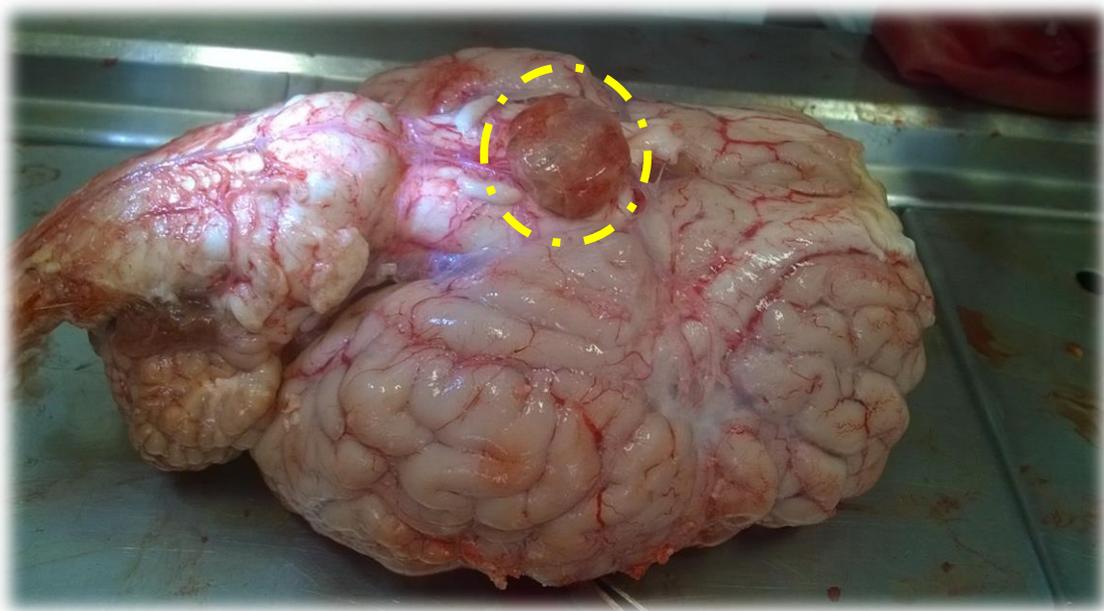


Imagen 19 Cerebro equino con disfunción de pars intermedia. Se identifica una hiperplasia de la pars intermedia con un adenoma único grande, círculo amarillo. Foto propia, caso clínico de la clínica "Diteq" dirigida por la MVZ, MSc, PhD, ACVIM Maria Masri Daba

En respuesta a la administración de un agonista de la dopamina, las concentraciones plasmáticas de péptidos derivados de POMC disminuyen en caballos con DPIE, y el tratamiento de caballos con DPIE con el agonista de la dopamina pergolida da como resultado una mejora

---

<sup>4</sup> La dopamina liberada de las terminaciones nerviosas interactúan con los receptores de dopamina (D2) de los melanotropos para inhibir la proliferación celular y la transcripción de la (POMC). (Christensen et al., 2010)

tanto de los signos clínicos como de las anomalías bioquímicas asociadas con la enfermedad (McFarlane, 2011). La inmunohistoquímica del tejido conservado con formol mostró una cantidad de terminaciones dopaminérgicas en la hipófisis cinco veces menor de lo normal y una reducción del 50% en la cantidad de cuerpos celulares periventriculares dopaminérgicos en el hipotálamo de los animales con DPIE. Esto sugiere una pérdida de neuronas dopaminérgicas periventriculares funcionales o “degeneración dopaminérgica” (Christensen et al., 2010).

Aunque la causa exacta de la DPIE se desconoce, la evidencia sugiere que el estrés oxidativo puede contribuir al daño neuronal y a la muerte celular. El examen histológico de la hipófisis de los caballos con DPIE reveló un aumento de 16 veces en el marcador de estrés oxidativo 3-nitrotirosina en las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas en comparación con animales sanos. A pesar de que no se ha demostrado que la capacidad antioxidante hipofisaria está afectada en caballos con DPIE, la actividad superóxido dismutasa de manganeso en la hipófisis se ha encontrado disminuida con la edad de los caballos. El deterioro de la actividad de este antioxidante mitocondrial podría contribuir al aumento del riesgo de la DPIE que se produce con la edad. La agregación y acumulación neuronal de proteínas mal plegadas es un mecanismo que forma parte de la patogénesis de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. En forma similar a lo que se observa en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Parkinson, la  $\alpha$ -sinucleína se encontró en mayor abundancia en la pars intermedia de los caballos con DPIE. Bajo ciertas condiciones celulares la  $\alpha$ -sinucleína puede alterar la función celular y activar la muerte celular programada (McFarlane, 2011).

Aun no se han determinado los mecanismos por los cuales la DPIE resulta en el desarrollo de alteraciones reproductivas (Christensen et al., 2010). Una de las posibles etiologías de las alteraciones reproductivas en la DPIE sería la destrucción de los gonadotropos de la adenohipófisis debida a la compresión por el crecimiento de la porción intermedia, o la supresión de la secreción de gonadotropinas por el aumento del nivel de glucocorticoides o de andrógenos producidos en la corteza suprarrenal (McCue , 2001; Christensen et al., 2010). En respaldo de la hipótesis glucocorticoidea, la administración de dexametasona a yeguas sin ovariectomizar reduce el comportamiento estral, las concentraciones de LH, el crecimiento folicular y la incidencia de ovulación. Además, la administración de dexametasona a yeguas ovariectomizadas hace que se suprima la secreción hipofisaria de LH y de FSH, y el tratamiento de hembras ponis con dexametasona durante el invierno elimina el comportamiento estral (Christensen et al., 2010). Son escasos los datos documentados sobre los efectos de la DPIE en el desempeño reproductivo de las yeguas gestantes (McCue , 2001).

### *Diagnóstico*

Las pruebas de laboratorio de los casos sospechosos de la DPIE están indicadas tanto para la confirmación de DPIE como para dar una idea del estado de salud general del individuo. La hematología rutinaria y la bioquímica no son útiles para establecer un diagnóstico de DPIE, aunque un examen de salud general y un estudio coproparasitoscópico pueden ser útiles para la identificación de enfermedades concurrentes (Durham et al., 2014). La presencia de signos clínicos en animales de edad avanzada puede ser suficiente para llegar a un diagnóstico clínico a nivel de campo. Sin embargo, es importante realizar pruebas de laboratorio por varias razones, incluyendo la investigación de los casos

dudosos, la identificación de casos subclínicos y el diagnóstico diferencial del síndrome metabólico equino (Durham et al., 2014).

Las pruebas para el diagnóstico de la DPIE incluyen la determinación de la glucemia y de concentraciones de insulina, ACTH y cortisol en sangre. También se utiliza la prueba de supresión de cortisol con dexametasona, la prueba de estimulación con ACTH y la prueba de respuesta a la hormona liberadora de tirotropina. Las determinaciones aisladas del cortisol o ACTH basales son de bajo valor diagnóstico para la DPIE (McCue , 2001). En los animales con DPIE hay sobreproducción de ACTH inmunorreactiva por los melanotropos de *la pars intermedia*. La determinación de la concentración de ACTH en plasma en estado de reposo es la prueba diagnóstica más práctica para la DPIE, tal vez debido a la simplicidad de la colección de una sola muestra y también porque la disponibilidad de algunos laboratorios permite realizar pruebas en cualquier época del año (Durham et al., 2014).

Donaldson observó por primera vez que la concentración de ACTH en caballos y ponis sanos fue significativamente mayor cuando fue medida en septiembre en comparación con enero y mayo, lo que indica un aumento otoñal de la secreción de ACTH hipofisiaria. Por ello recomendó evitar los ensayos para DPIE en esta época del año (Durham et al., 2014).

### ***Diagnóstico diferencial***

Se deben descartar las siguientes condiciones: hiperlipemia, hipotiroidismo, laminitis, hipoadrenocorticismos, diabetes mellitus y fenocromocitoma. La infertilidad es un signo clínico que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la DPEI en yeguas viejas que no logran concebir o que tienen ciclos estrales anormales. La

reducida regulación dopaminérgica de la producción de hormonas reproductivas y la presencia de infecciones uterinas crónicas pueden contribuir a la infertilidad (McCue , 2001).

### *Tratamiento y pronóstico*

Los caballos con DPIE se benefician cuando se les proporciona una gestión de salud geriátrica adecuada. Ellos requieren de una agresiva atención médica preventiva. Por su falla en la termorregulación es necesario mantenerlos en condiciones ambientales apropiadas, con sombra, agua potable accesible en todo momento, mantas y otras atenciones según sea necesario (McFarlane, 2011).

El tratamiento con pergolida de yeguas infértiles con DPIE puede restaurar la función reproductiva y el ciclo normal. Este es el fármaco de elección en el tratamiento de la DPIE. La pergolida es un agonista de los receptores de la dopamina D<sub>2</sub>, que disminuye la producción del péptido POMC. La mayoría de los clínicos comienzan con una dosis de 1 mg por caballo después de la evaluación, dosis que posteriormente se puede aumentar en incrementos de 0,5 a 1,0 mg. La mejoría clínica no suele ser evidente durante varios meses, por lo que es necesario volver a comprobar los exámenes cada 6 o 12 meses para realizar ajustes en las dosis de los fármacos. Los efectos adversos de la pergolida son poco comunes, por lo que generalmente se recomienda mantener de por vida el tratamiento con este medicamento (Frazer, 2005; McFarlane, 2011). La administración de pergolida no parece estar asociada con efectos adversos en yeguas embarazadas. Sin embargo, se recomienda interrumpir la administración de pergolida un mes antes de parir para evitar complicaciones periparto, como la agalactia por supresión de la secreción de prolactina (McFarlane, 2011).

Se ha sugerido a la ciproheptadina, como un fármaco de segunda línea que se utiliza en combinación con pergolida cuando las dosis máximas de esta son por sí solas insuficientes para lograr la resolución de los signos clínicos. La ciproheptadina es un fármaco de acción mixta; es antagonista de serotonina, tiene acción anti-histaminica y efectos antimuscarínicos. Otro fármaco recomendado es el Trilostane, que es un inhibidor competitivo de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la enzima responsable de la producción de cortisol a partir del colesterol (McFarlane, 2011).

El pronóstico de vida es favorable con cuidados adecuados. Se han reportado casos en los que los caballos afectados llegaron a vivir hasta los 30 a 40 años (McFarlane, 2011).

## **Patologías del ovario**

### **Disfunción ovárica relacionada con la edad**

Las yeguas geriatras pueden presentar una reducción en su eficiencia reproductiva debido a cambios en la función ovárica, en su salud uterina, en la conformación perineal y en otros factores asociados con la edad (Ricketts & Thoedsson , 2007). La disfunción ovulatoria se ha identificado como causa de subfertilidad en yeguas de más de 20 años de edad, pero en la actualidad no se dispone de tratamientos efectivos para promover el crecimiento folicular en ovarios seniles. Deben tenerse en consideración otros factores que contribuyen a la disminución de la fertilidad en yeguas viejas, como la conformación perineal alterada y la ausencia de una limpieza uterina efectiva. Las yeguas viejas también pueden presentar una disminución en la viabilidad de los ovocitos, una elevada incidencia de mortalidad embrionaria temprana y una elevada incidencia de abortos (Christensen et al., 2010).

En yeguas viejas a veces se pueden encontrar intervalos interovulatorios más prolongados que en yeguas jóvenes debido a la mayor duración de la fase folicular. El alargamiento de la fase folicular en asociación con una elevada concentración de gonadotropinas puede estar indicando la inminencia de la senectud reproductiva en yeguas viejas. Estas yeguas pueden también experimentar un retraso de aproximadamente 2 semanas en la aparición de la primera ovulación de la temporada reproductiva. La falta de ovulación y la senilidad ovárica observada en yeguas de edad avanzada podría ser atribuida a un número insuficiente de folículos primordiales (Christensen et al., 2010).

No se encontraron fuentes confiables que hablaran de alteraciones hormonales directas que afecten la senescencia folicular de las yeguas.

Sin embargo, se decidió incluirla en la revisión por la interacción de elevadas concentraciones de gonadotropinas con el alargamiento folicular.

### **Tratamientos hormonales exógenos**

La administración de anabólicos esteroides es una práctica común en los caballos de carreras fuera de los hipódromos regulados (*Imagen 20*). Los anabólicos esteroides en la yegua pueden provocar alteraciones en el comportamiento estral y en la función de los ovarios. El tratamiento con bajas dosis de anabólicos esteroides puede hacer que la yegua presente un incremento de la agresividad o presentar comportamiento de semental, mientras que el suministro de elevadas dosis de estos anabólicos produce la inhibición del desarrollo folicular y la ovulación. Los anabólicos esteroides pueden también suprimir la secreción de gonadotropinas. Cuando se administran estos compuestos a potrancas prepuber les puede provocar hipertrofia del clítoris. Por lo tanto debe evitarse el uso de esteroides anabólicos en las yeguas que se utilizarán como reproductoras (Christensen et al., 2010).

Los progestágenos son comúnmente utilizados en yeguas ciclando para producir la supresión del celo o para la sincronización de las ovulaciones. Sin embargo, las yeguas pueden ovular durante el tratamiento con progestágenos, en especial si el tratamiento se comienza en la última parte de la fase lútea. En este caso se ha observado una elevada incidencia de persistencia lútea aparente en yeguas que ovulan hacia el final de la fase lútea durante el tratamiento con progestágenos, condición que se produce porque el cuerpo lúteo original sufre luteólisis, pero no así el que proviene de una ovulación reciente ya que aún no es sensible a la prostaglandina F<sub>2α</sub> secretada al final del diestro (McCue , 2001).

La administración de acetato de deslorelina, (Ovuplant®) para inducir la ovulación se ha asociado con un retraso en el desarrollo folicular y con un aumento del intervalo interovulatorio. El acetato de deslorelina potente agonista del GnRH es muy efectivo para inducir la ovulación, pero también produce una inhibición prolongada de la secreción de FSH y LH, por lo tanto provoca una disminución de la población folicular (Ricketts & Thoedsson , 2007).



Imagen 20 Yegua con uso de anabólicos esteroides, común en carreras parejeras en el país. Foto personal

La inyección de prostaglandinas 6 a 8 días después de la ovulación para inducir una luteólisis prematura aumenta el riesgo de producir un retraso del desarrollo folicular. La administración de prostaglandinas "reinicia" el ciclo estral cuando se utiliza en un período con poca actividad folicular (Ricketts & Thoedsson , 2007).

## Folículos anovulatorios hemorrágicos

### *Presentación*

En la mujer y en varias especies domésticas es común la falla ovulatoria del folículo dominante, resultando en la persistencia de una estructura no ovulatoria. Entre las especies en las que se ha demostrado que este tipo de fenómenos ocurren como algo natural se encuentran las vacas, la yegua y la mujer. En realidad estas alteraciones podrían ocurrir de forma natural en todas las especies domésticas, pero solo en yeguas y vacas se realiza un seguimiento rutinario de la dinámica folicular, por lo que en otras especies es mucho más improbable realizar el diagnóstico (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

La falla en la ovulación es un acontecimiento fisiológico normal para las yeguas durante los periodos de transición de la primavera y el otoño, pero a veces también ocurre durante la estación reproductiva (Smith, 2010). El 8.2% de los ciclos estrales presentan folículos anovulatorios persistentes que van precedidos por la aparición de pliegues endometriales normales o edema uterino en el 78.3% de las ocasiones (Christensen et al., 2010). El 85.7% de los folículos anovulatorios persistentes terminaron luteinizándose a juzgar por la elevación plasmática de las concentraciones de progesterona (Christensen et al., 2010).

La hemorragia de folículo(s) dominante(s) anovulatorio(s) con una posterior organización de los contenidos foliculares, y en la mayoría de ocasiones la luteinización de la pared folicular sin colapso folicular anterior, se le ha denominado de diferentes maneras: “Grandes folículos persistentes de octubre a noviembre” (1940), “folículos de otoño” (1961), y “folículos hemorrágicos” (1979) En los 80's se clasificaron en folículos

anovulatorios luteinizados o no luteinizados y en el 2002, McCue y Squires los nombraron como “folículos anovulatorios persistentes”, encontrando que aproximadamente el 90% de ellos desarrollan tejido lúteo, actualmente se han denominado folículos hemorrágicos anovulatorios. En mujeres a esta condición se le denomina síndrome del folículo no roto luteinizado (LUF) y se asemeja a lo observado en yeguas (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

La incidencia de FAH es aproximadamente del 5% al 20% durante la temporada reproductiva temprana y tardía respectivamente. Las estructuras son más comunes en las yeguas viejas, ocurren con mayor frecuencia durante la fase folicular tardía, y tienen aproximadamente un 50% de repetitividad en los individuos (Ginther et al., 2007). La repetición de esta alteración es un aspecto clínico y económico especialmente importante del síndrome, ya que la presencia de FAH repercute de manera negativa en la economía de las industrias ecuestres por los problemas que provocan para lograr la gestación de yeguas reproductoras (Ginther et al., 2007). La importancia principal de esta enfermedad radica en la falta de colapso del folículo dominante (ovulación) y como consecuencia, no hay liberación del ovocito. Por lo tanto es imposible la fecundación y el embarazo, a menos que vaya acompañada de una ovulación normal de otro folículo. Sin embargo, debido a la baja incidencia de este problema el impacto global sobre la fertilidad es bajo. (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010)

### *Signos clínicos*

Los folículos anovulatorios hemorrágicos pueden ser bastante grandes (con un diámetro de 5 a 15 cm), persisten hasta por dos meses y se acompañan por un comportamiento anormal del celo, así como por intervalos interovulatorios prolongados (Christensen et al., 2010).

## *Fisiopatología*

La causa de la falla en la ovulación podría ser endocrina. Entre los mecanismos propuestos están la ausencia de suficiente estimulación de las gonadotropinas hipofisarias para inducir la ovulación por parte de la GnRH, o una producción insuficiente de estrógenos por el folículo, sin embargo las investigaciones no han sido consistentes (Christensen et al., 2010).

Un FAH se forma a partir de un folículo viable que no ovula en el día de la ovulación esperada. La ultrasonografía Doppler a color revela señales de mayor flujo sanguíneo en las paredes de un FAH que en las de los folículos ovulatorios en el día -1 ( $90 \pm 4\%$ ) y ( $69 \pm 7\%$ ) respectivamente. Esto se atribuye a la vascularización de la pared del folículo en la zona esperada de la ovulación (área apical) en yeguas que presentaron FAH, pero no en yeguas que ovularon. La diferencia de vascularización en el ápice es compatible con una nula o mínima hemorragia durante la ovulación comparada con una hemorragia masiva durante la formación del FAH (Ginther et al., 2007). En este sentido, la vascularización de la zona apical en el día -1 se asocia con una evacuación ovulatoria del antro que tarda más de 3 horas en completarse, así como con la septación del antro de evacuación. Los FAH y el septado del antro de evacuación parecen tener un componente común en su patogenia, que implica una vascularización excesiva de la zona apical (Ginther et al., 2007).

Las concentraciones de LH, FSH y progesterona no son diferentes entre yeguas con o sin FAH (*Imagen 21*), (Ginther et al., 2007), lo que desvirtúa las hipótesis anteriores. Sin embargo, se produce un incremento en las concentraciones de estradiol en el día -3. No se conoce cuál es el papel de la elevación del estradiol en la formación de

un FAH, aunque una posible hipótesis es que el exceso de estradiol podría provocar una vascularización que conduzca al desarrollo de un futuro FAH. Sin embargo, se necesita comprobar esta hipótesis. La producción de progesterona, junto con la formación de tejido lúteo indica que la luteinización de las células del folículo no se altera de manera significativa cuando un folículo se transforma en FAH en comparación con lo que ocurre cuando un folículo ovula y forma un cuerpo lúteo (Ginther et al., 2007).

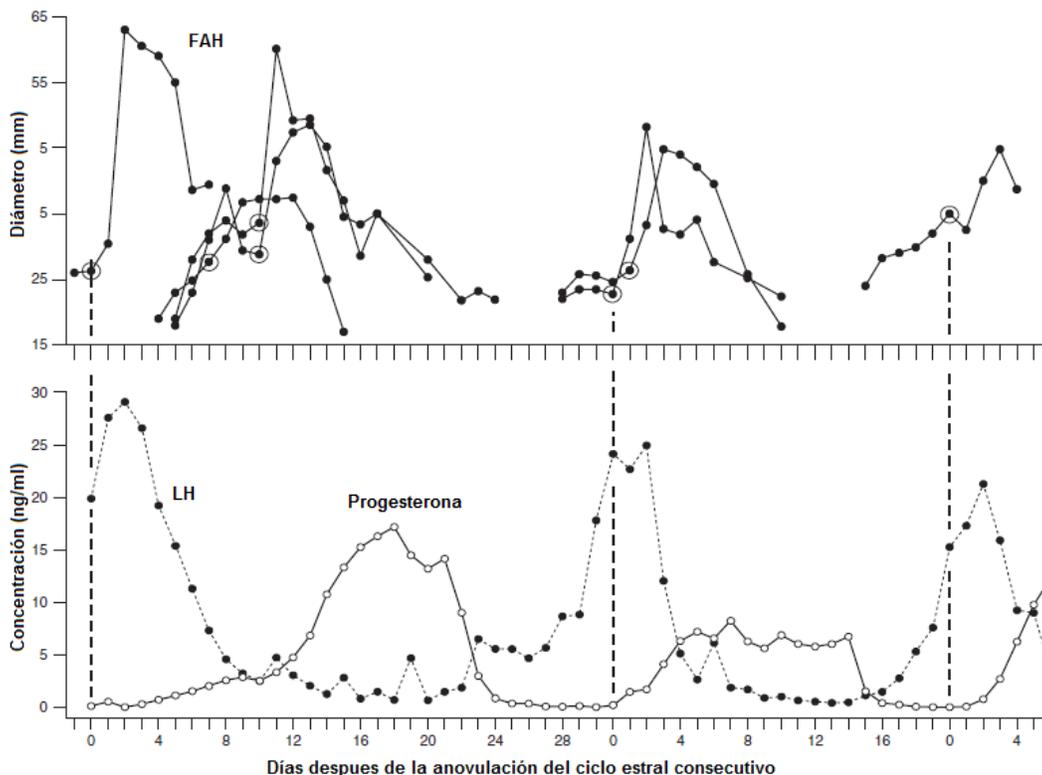


Imagen 21 Diámetro del folículo anovulatorio hemorrágico antes y después del día esperado de la ovulación, así como cambios en las concentraciones de progesterona y LH. Adaptado de (Ginther et al., 2007)

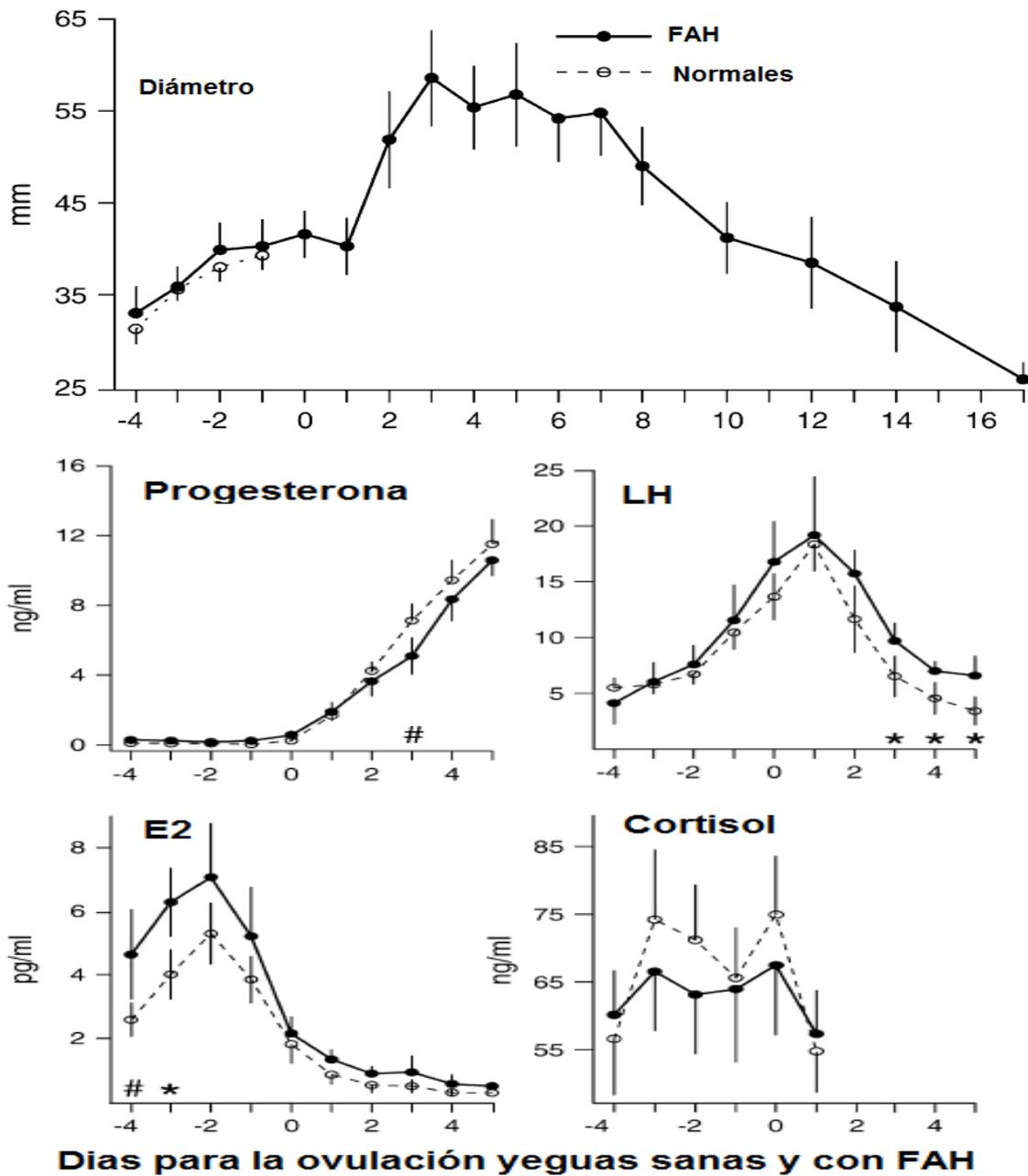


Imagen 22 Se muestra el diámetro de los folículos preovulatorios antes de la ovulación (control) o de la formación del folículo anovulatorio hemorrágico y después de la formación de un FAH. Se muestran Las concentraciones de progesterona, LH, estradiol (E2) y cortisol en ambos grupos. El diámetro de los folículos preovulatorios no fue diferente entre grupos entre los días (-4) a (-1). Adaptado de (Ginther et al., 2007)

En algunos estudios se ha encontrado una posible asociación entre la presencia de afecciones que provocan claudicaciones, principalmente laminitis, y la presencia de FAHs recurrentes. La laminitis crónica y el estrés asociado a ella a menudo resultan en un aumento en las concentraciones de cortisol sistémico, y se sabe que la administración de dexametasona interfiere con la ovulación (*Imagen 22*), por lo que una elevación endógena de las concentraciones de cortisol podrían favorecer la falla ovulatoria (Ginther et al., 2007).

Hasta el momento no se ha dilucidado completamente el mecanismo de la falla ovulatoria. En párrafos previos se han sugerido algunos posibles mecanismos. Sin embargo Cuervo y colaboradores (2008-2011) han sugerido que un mecanismo del fallo ovulatorio podría explicarse por un aumento preovulatorio en las concentraciones de LH, lo que inicia una cascada de actividades proteolítica impulsada por enzimas tales como las metaloproteinasas de matriz (MMPS) y activadores del plasminógeno (PA)/plasmina, cambios que se requieren en la remodelación tisular que acompaña el proceso ovulatorio (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010), este mismo “pico” preovulatorio induce la síntesis de prostaglandinas por las células de la granulosa en un momento inadecuado y se ha demostrado en numerosas especies que estas sustancias son esenciales para que se produzca la ovulación, ya que la administración de los inhibidores de la prostaglandina, como el Flunixin de Meglumine, por vía intra-folicular o sistémica, causa la luteinización de los folículos sin previa ruptura y sin la liberación del ovocito. (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010; Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz, 2011; Ginther et al., 2011; Cuervo-Arango et al., 2011). Aunque aún hay muchas lagunas en el conocimiento se plantea la hipótesis de que los prostanoides pueden regular diferentes MMPs y PA. (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

En los seres humanos la incidencia de una condición similar (síndrome del folículo luteinizado no roto, LUF) se incrementa en mujeres que han sufrido superovulación por programas con clomífeno (un inhibidor del receptor de esteroides que aumenta las concentraciones circulantes de LH y FSH). Los investigadores del fenómeno en mujeres han planteado la hipótesis de qué si la estimulación por LH/hCG de un folículo se produce demasiado pronto, puede dar como resultado una luteinización prematura con el consiguiente aumento de la síntesis de PGE<sub>2</sub>, disminución de la síntesis de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  e inhibición de la ruptura folicular.

Allen (1979) mostró que las yeguas poni gestantes bajo el efecto constante de eCG presentan ovarios con folículos hemorrágicos, que se luteinizan posteriormente. Este efecto de la eCG en los ovarios entre el día 50 y 100 de la gestación aproximadamente también se ha demostrado en yeguas pura sangre. El efecto estimulador continuo de la actividad de eCG-LH en folículos pequeños podría inducir la hemorragia y luteinización de los folículos de una manera similar a los FAHs que se producen en yeguas ciclando, solo que en yeguas gestantes es una condición normal. (Ginther et al., 2007; Cuervo-Arango & Newcombe, 2010; Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz, 2011).

Estudios recientes han demostrado que la administración de hCG y agentes que bloquean a la COX-2 (Prostaglandin-H synthase PGHS-2) inducen la presencia de FAHs (Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz, 2011; Cuervo-Arango, 2011; Cuervo-Arango et al., 2011). En yeguas gestantes se incrementó la incidencia de FAHs cuando se administró un antagonista de GnRH (Antarelix) que bloquea la secreción de LH pero no la de eCG (Boeta et al., 2014), indicando que los folículos que no son expuestos a un pico preovulatorio de LH pueden terminar

transformándose en FAHs si otras gonadotropinas (como la FSH o la eCG) continúan estimulándolos.

Después de que se produce la falla ovulatoria de un folículo dominante no se produce un aumento en el diámetro del folículo anovulatorio entre los días 0 y 1, pero puede aumentar un 46% entre el día 1 y el día 3, cuando se alcanza el diámetro máximo al mismo tiempo que se produce la expansión del coágulo y aumenta la firmeza del mismo. Posteriormente la morfología de un FAH puede tener muchas variaciones que se atribuyen a cambios en las concentraciones y vida media de componentes similares a la heparina en el líquido folicular (Ginther et al., 2007).

### *Diagnóstico*

La ultrasonografía en escala de grises no es útil para predecir si un folículo ovulará o formará un FAH (*Imagen 23*). Sin embargo, si puede revelar una ovulación inminente (Ginther et al., 2007). La hemorragia folicular puede ser detectada ecográficamente, observándose inicialmente puntos ecogénicos dispersos que flotan libremente en el líquido folicular. El líquido folicular puede encontrarse como una masa gelatinosa hemorrágica en el lumen folicular. Posteriormente la imagen ultrasonográfica de estos folículos anovulatorios puede mostrar la presencia de bandas fibrosas ecogénicas atravesando el lumen folicular. Se puede observar también un engrosamiento de la pared folicular, que a menudo se asocia con la luteinización de la pared (McCue , 2001).

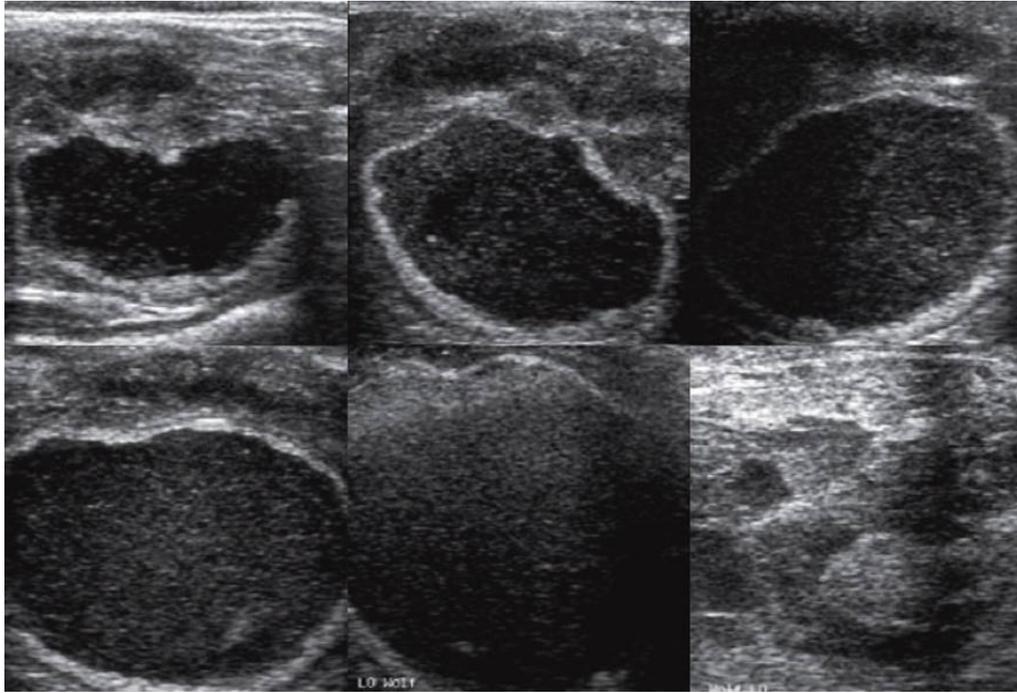


Imagen 23 Ultrasonografía modo B de una yegua con fallo en la ovulación y desarrollo de un folículo anovulatorio hemorrágico (FAH). (Superior izquierdo 8h, superior central 16h, superior derecho 24h, inferior izquierdo 32h, inferior central 40h e inferior derecho 56h) Adaptado de **(Cuervo-Arango & Newcombe, 2013)**

La detección de señales Doppler a color (*Imagen 24*) en la zona apical de un folículo con signos de ovulación inminente puede ser considerado como un buen indicador de la futura formación de FAH o evacuación de septos antrales (Ginther et al., 2007).

Gharagozlou y colaboradores (2013) evaluaron las concentraciones de la hormona anti-Mülleriana y su relación con el desarrollo folicular, pero concluyeron que no sirve como marcador diagnóstico para los FAHs debido a que los valores no son diferentes entre yeguas con o sin FAHs (Gharagozlou et al., 2013).



Imagen 24. Ultrasonografía Doppler a color, la cual muestra señales de vascularización en las paredes del folículo ovulatorio un día antes de la ovulación (izquierda), un día antes de la ovulación esperada en un folículo que formó un FAH (centro) y la pared luteinizada del FAH en el día 8 (derecha). Adaptado de **(Ginther et al., 2007)**

### *Diagnóstico diferencial*

Siempre que una yegua no retorna a estro se debe descartar una posible gestación, y tener especial cuidado en no confundir un folículo anovulatorio con un folículo preovulatorio. La persistencia del cuerpo lúteo se puede descartar por ultrasonografía, y en caso de estar presente se puede corregir mediante la administración de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . En el caso de ovulación en diestro el cuerpo lúteo es inmaduro en el momento de la secreción de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  endógena, por lo que no regresa y puede aparentar ser un cuerpo lúteo persistente. La pérdida de la concepción posterior al reconocimiento materno. Iatrogenia por administración exógena de progestágenos o AINES. La piómetra, se puede descartar por la palpación rectal, se puede apreciar el útero con aumento de tamaño (Christensen et al., 2010).

### *Tratamiento y pronóstico*

Hay poco que pueda hacer un veterinario después de la detección de un folículo anovulatorio hemorrágico y su subsecuente luteinización, especialmente con las yeguas servidas, pero es importante hacer los arreglos para el próximo servicio reproductivo (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

Es importante tener en cuenta que antes de sufrir el colapso folicular durante un proceso ovulatorio normal algunos folículos pueden verse exactamente igual que un folículo a punto de volverse hemorrágico. Sin embargo, a diferencia del FAH, el folículo que ovuló se colapsará, dando el aspecto de un área hipoecoica durante al menos 12-15 h, después de lo cual se pueden llenar rápidamente con sangre y comenzar a asemejarse a un FAH en las primeras etapas. En cambio, en los FAHs el folículo comienza a mostrar signos de hemorragia y formación de septos sin haberse colapsado nunca, por lo que en ningún momento se aprecia una reducción en su diámetro. Por eso es importante para este fin examinar a las yeguas al menos dos veces al día para evitar confundir una hemorragia normal de la ovulación con un FAH (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

Asumiendo el hecho de que la yegua no puede concebir después de que un folículo se transforma en FAH, la mayoría de los practicantes tratan de inducir un nuevo estro con prostaglandina. Sin embargo, cuando se sabe que una yegua en particular tiene una alta propensión a formar FAHs podría ser conveniente no inducir artificialmente el siguiente ciclo, sino que es preferible esperar a la regresión del FAH y dejar que el siguiente celo se presente en forma natural. En el caso de ser necesario el utilizar un tratamiento de inducción se recomienda administrar la dosis más baja de PGF (por ejemplo 25 a 125 micro gramos de Cloprostenol / 0.1-0.5 ml Estrumate) para minimizar la probabilidad de reaparición del FAH (Cuervo-Arango & Newcombe, 2010).

La mayoría de los FAHs no luteinizados revierten espontáneamente en 1 a 4 semanas. El pronóstico reproductivo es bueno (Christensen et al., 2010).

## Tumor de las células de la granulosa y la teca

### *Presentación*

La clasificación histológica de los tumores ováricos se basan por lo general en el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluye tres tipos básicos: Tumor del epitelio germinal superficial (cistoadenomas), tumor de las células del estroma y cordones sexuales (tumores de las células de granulosa y teca), y tumor de las células germinales (disgerminomas y teratomas) (McCue et al., 2006). De estos, solo el tumor de las células de la granulosa es hormonalmente activo (Christensen et al., 2010).

Este tipo de tumor es la neoplasia más común del ovario de la yegua (Gharagozlu et al., 2014). Representa más del 85% de los tumores del tracto reproductivo de los equinos y aproximadamente el 2.5% del total de las neoplasias de los caballos. Algunos tumores de las células del estroma y cordones sexuales se componen principalmente de células de la granulosa y se les denomina *tumor de las células de la granulosa*, mientras que otros contienen células de la granulosa y de la teca y en consecuencia se denominan *tumores de las células de la granulosa y teca* (TCGT) (McCue et al., 2006).

Este tumor no tiene predilección por raza. La edad media de las yeguas afectadas es de 10.6 años, con un rango muy amplio que abarca de los 2 a 20 años de edad. Se han reportado TCG juveniles en una yegua recién nacida y en otra de 3 meses de edad. En yeguas adultas, se ha detectado en yeguas vírgenes, estériles, preñadas y a punto de parir (McCue et al., 2006; Crabtree et al., 2013). Por lo general el tumor de las células de la granulosa es un tumor benigno que crece lentamente, es unilateral y normalmente provoca que el ovario contralateral esté

pequeño e inactivo, aunque se ha informado sobre algunos casos de yeguas con TCG bilateral (McCue et al., 2006; Crabtree, 2011). También se han reportado TCG malignos, pero no son comunes. Por ejemplo, Patrick y colaboradores (2003) reportaron un TCG maligno en una yegua mini horse de 2 años de edad que tuvo metástasis al riñón, glándulas adrenales, intestino y varios nódulos linfáticos abdominales y torácicos (Patrick et al., 2003). Se ha informado de yeguas que continúan ciclando a pesar de la presencia de un TCG, lo que se asocia a etapas tempranas de desarrollo del tumor (McCue et al., 2006).

### *Signos clínicos*

Las yeguas afectadas pueden presentar una de las tres anomalías del comportamiento: anestro prolongado, estro continuo o intermitente (comportamiento ninfómano) y comportamiento agresivo parecido al de un semental (Crabtree et al., 2013). Los tipos de comportamiento expresado por las yeguas dependen del tipo de células que tenga el tumor y de las hormonas que dichas células estén produciendo (McCue et al., 2006), ya que este tipo de tumor puede producir secreción anómala de inhibina estradiol o testosterona (Crabtree, 2011). En estudios recientes se ha encontrado que también puede haber una secreción anómala de hormona antimulleriana por parte de las células de la granulosa (Gharagozlu et al., 2014). Las yeguas con TCG que produzcan predominantemente testosterona pueden tener un cuello muy desarrollado, como de semental, un aumento de masa muscular y agrandamiento del clítoris. En algunos casos poco frecuentes el TCG puede estar asociado con claudicaciones, cólicos y pérdida de peso (McCue et al., 2006).

## *Patofisiología*

El TCG es la única anormalidad ovárica en la yegua que está asociada con inactividad del ovario colateral. Se presume que la atrofia del ovario contralateral se debe a la supresión de la secreción de FSH hipofisaria debido a la gran producción de inhibina, y posiblemente otras hormonas, por el ovario afectado. Al suprimirse la secreción de FSH el ovario sano no tiene soporte gonadotrópico y se vuelve completamente inactivo (McCue et al., 2006).

La hipótesis de la supresión de FSH se apoya en el hecho de que las concentraciones de inhibina están inversamente correlacionadas con las concentraciones de FSH durante el ciclo estral de las yeguas normales, así como en yeguas con TCG. Experimentalmente, la administración de inhibina en forma de fluido folicular libre de esteroides a yeguas ciclando resulta en la supresión de la secreción de FSH y del desarrollo folicular. En contraste, la inactivación de la actividad biológica de la inhibina mediante inmunizaciones activas resulta en un incremento en las concentraciones de FSH y resulta en un desarrollo folicular aumentado y superovulación (McCue et al., 2006).

La secreción de esteroides ováricos por el tumor de las células de la granulosa también puede afectar el desarrollo de los folículos en el ovario contralateral ya que la administración de testosterona o estradiol en yeguas normales u ovariectomizadas resulta en una disminución de la secreción de FSH. Aunque no todas las yeguas con TCG tienen un aumento en las concentraciones de testosterona o estradiol, la secreción continua de esteroides por el ovario afectado, incluso en concentraciones dentro del rango normal, puede dar lugar a la inhibición de la secreción de FSH (McCue et al., 2006).

También se piensa que las altas concentraciones de AMH en las yeguas con TCG podrían contribuir a la quiescencia en el ovario contralateral, ya sea debido a la inhibición de la transición de folículo primordial a folículo primario o a través de la atenuación de la sensibilidad ovárica a la estimulación de la FSH. Se ha demostrado que la AMH inhibe la transición de folículos primordiales a primarios en roedores y el ganado. Además, se ha demostrado que la AMH puede atenuar la sensibilidad de los folículos ováricos a FSH. Por otra parte, el punto más bajo de la concentración AMH (0.1 ng / ml) es precedido por la reiniciación de la foliculogénesis, lo que también podría apoyar la hipótesis de que la quiescencia en el ovario contralateral es el resultado de alta concentraciones de AMH procedentes de la GCT (Gharagozlu et al., 2014).

### *Diagnóstico*

La clásica presentación clínica de una yegua con TCG es un ovario agrandado y un ovario contralateral muy pequeño e inactivo. Los cambios en el comportamiento (Lomas-Nout & Beacom, 2015) y diversos parámetros endocrinos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico (*Imagen 26*), aunque el diagnóstico definitivo se obtiene con un examen histopatológico (Patrick et al., 2003; McCue et al., 2006).

La palpación de los ovarios revela un ovario agrandado y otro pequeño e inactivo. La exploración ecográfica transrectal del ovario afectado revela a menudo una estructura multi-quística (*Imagen 25*), aunque también puede presentarse como una masa sólida o como un solo quiste grande (Allen, 1994; Crabtree, 2011; Crabtree et al., 2013). El ovario afectado a menudo tiene una cápsula o túnica albugínea que rodea un núcleo multiquístico. El ovario afectado con TCG puede presentar todas las formas y tamaños, Los ovarios más afectados van de un rango de 10 a

20 cm de diámetro. Un TCG pequeño en etapas tempranas de la enfermedad puede ser muy difícil de detectar y puede no causar un efecto en el ovario opuesto (McCue et al., 2006).

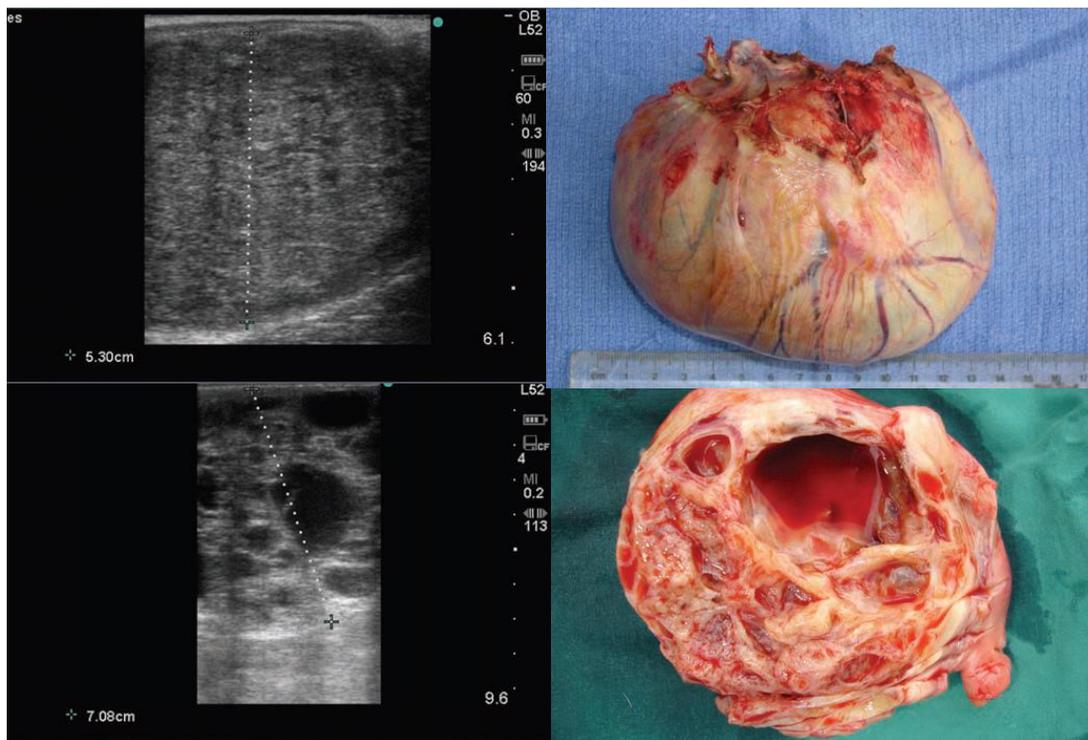


Imagen 25 Ultrasonografía prequirúrgica en escala de grises y fotografías de ovario después de su remoción quirúrgica. Nótese la presentación multi-quística en las imágenes inferiores. Adaptado de **(Crabtree, 2011)**

En la mayoría de los casos se reporta que la fosa de ovulación es usualmente obliterada por la presencia del TCG, y que la ausencia de la fosa de la ovulación puede ser un medio para diferenciar este tumor de otras anomalías del ovario. En los casos en los que se ha encontrado la fosa de ovulación se ha planteado la hipótesis de que la presencia de la fosa de ovulación se mantiene por la ligera expansión del tumor por encontrarse en etapas tempranas (McCue et al., 2006).

Los análisis hormonales pueden ser útiles en el diagnóstico o en la confirmación del diagnóstico clínico presuntivo del TCG. Por desgracia

los valores normales pueden ser muy diferentes entre los laboratorios (McCue et al., 2006). Para esta revisión se tomaron los rangos de valores normales de testosterona, progesterona e inhibina del laboratorio de endocrinología de la Universidad de California, Davis, sugeridos en el trabajo de McCue y colaboradores en el 2006. En el caso de los valores de la AMH, fueron tomados del trabajo de Gharagozlu y colaboradores del 2014 en la Universidad de Tehrán. *(Tabla 4)*

En el caso de la testosterona se ha informado de las concentraciones en yeguas con TCG están entre 40 y 50 % más elevadas que las del rango normal de yeguas ciclando. La medición de los niveles de testosterona se ha utilizado históricamente como un marcador diagnóstico para la presencia de un tumor del ovario. Las concentraciones de testosterona en yeguas ciclando normalmente oscila entre 20 y 45 pg/ml. En yeguas con diagnóstico histológico de TCG las concentraciones oscilan desde 24.9 hasta 420 pg/ml. Sin embargo, algunos otros estudios no se encontraron diferencias significativas entre yeguas normales y yeguas con TCG. El comportamiento masculino y agresivo a menudo se relaciona con la presencia de concentraciones de testosterona superiores a 100pg/ml. La concentración plasmática de testosterona declina a niveles basales entre 12 y 24 horas después de removido el tumor (McCue et al., 2006).

Con respecto al estradiol, las concentraciones en yeguas con TCG son variables y no siempre claramente relacionadas con el comportamiento predominante expresado. El tejido del TCG tiene una capacidad limitada de aromatizar andrógenos a estrógenos. Dado que las concentraciones de estradiol no suelen ser elevadas, se ha planteado que el comportamiento de estro constante en yeguas afectadas es impulsado por los bajos niveles de progesterona que están presentes en forma

persistente las yeguas con TCG. La medición de los niveles de estradiol no son generalmente de apoyo diagnóstico para el TCG en yeguas (McCue et al., 2006).

Las concentraciones de progesterona son casi invariablemente bajas (<1.0ng/ml) en yeguas con TCG como consecuencia de la ausencia de tejido lúteo activo. Los niveles de progesterona superiores a 1.0ng/ml sugieren que no está presente el TCG. Sin embargo, se debe tener cuidado de excluir el diagnóstico de TCG basado únicamente en los valores de progesterona (McCue et al., 2006). Al igual que la medición de testosterona la medición de progesterona puede realizarse por inmunoensayo competitivo secuencial (Immulite Progesterone; Siemens) (Crabtree, 2011; Crabtree et al., 2013).

La medición de las concentraciones de inhibina circulantes en plasma tiene un uso diagnóstico en la detección de TCG en yeguas. Las concentraciones de inhibina en yeguas con TCG se elevan por encima de los valores normales establecidos para yeguas ciclando, y disminuyen a niveles indetectables dentro de las 24 horas después de la extirpación del ovario afectado. Se ha demostrado una correlación positiva entre concentraciones de  $\alpha$ -inhibina y el diámetro del tumor. La medición de  $\alpha$ -inhibina por radioinmunoensayo es un indicador fiable para la detección del TCG, más preciso que la medición de testosterona. Se ha recomendado la medición simultánea de inhibina, testosterona y progesterona para aumentar la fiabilidad del diagnóstico (McCue et al., 2006).

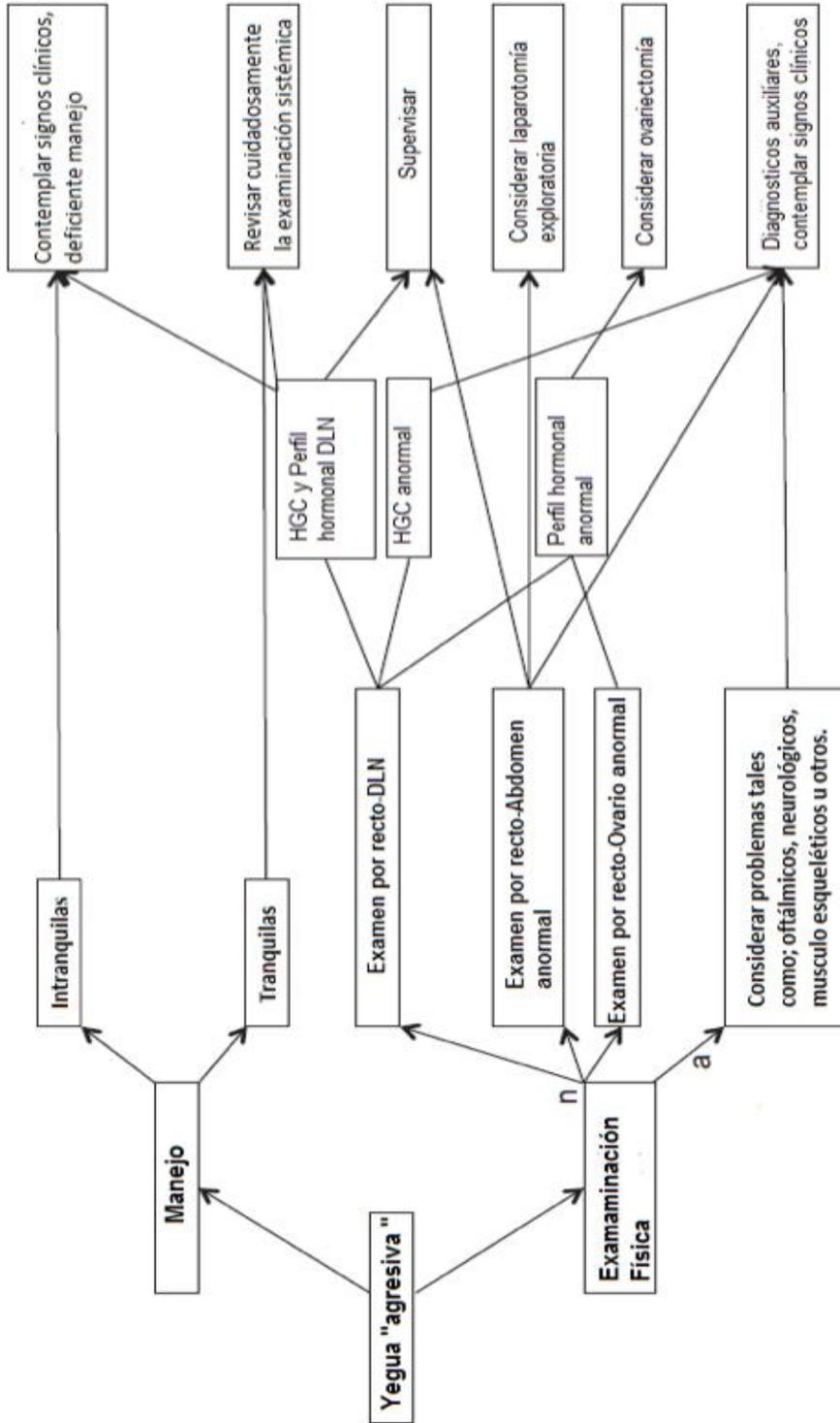


Imagen 26 Diagrama de flujo de la evaluación de yeguas con comportamiento agresivo o anormal. a = anormal, n = normal HGC = hemograma completo DLN = dentro de límites normales. Adaptado de (Lomas-Nout & Beacom, 2015)

Las concentraciones de FSH en yeguas con TCG se correlacionan inversamente con la concentración de  $\alpha\beta_A$ -inhibina. Aunque se ha reportado que no existe la misma correlación con respecto a la  $\alpha$ -inhibina. Además, también se ha encontrado una correlación positiva entre LH y testosterona en yeguas con TCG (McCue et al., 2006).

Tabla 4 Valores normales y en yeguas diagnosticadas con TCG/TCGT de inhibina, testosterona, estradiol, progesterona y hormona antimulleriana en yeguas ciclando. Los valores son los sugeridos por el laboratorio de endocrinología de la Universidad de California Davis excepto el marcado con asterisco (\*), el cual lo reporta la Universidad de Tehrán. Adaptado de (McCue et al., 2006) se agrega por primera vez a la tabla la hormona antimulleriana.

<b>Hormona</b>	<b>Rango normal</b>	<b>TCG TCGT</b>
Inhibina	0.1-0.7 ng/ml	> 0.9 ng/ml
Testosterona	20-45 pg/ml	24.9-420 pg/ml
Estradiol	20-45 pg/ml	-
Progesterona (estro)	<1.0 ng/ml	< 1.0 ng/ml
Progesterona (diestro)	>1.0 ng/ml	< 1.0 ng/ml
Hormona antimulleriana	1.2-1.4 ng/ml*	644 ng/ml

En yeguas con TCG se ha encontrado una elevación en las concentraciones de AMH; por lo tanto se ha sugerido que es un marcador fiable de TCG en yeguas. Además, la determinación de las concentraciones de AMH se ha indicado como un método diagnóstico de TCG más sensible que la determinación de las concentraciones de inhibina o testosterona, pruebas que convencionalmente se han recomendado como marcadores de la TCG en yeguas. Además, la AMH puede ser útil para determinar el momento en que las yeguas reinician la foliculogénesis después de la eliminación de TCG, pero es necesario realizar más estudios para justificar su uso (Gharagozlu et al., 2014). La concentración de AMH se evalúa usando la técnica de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. La concentración media de AMH en las yeguas normales en época anovulatoria es de  $0.26 \pm 0.07$  ng / ml, mientras que en yeguas en celo es de  $1.23 \pm 0.15$  ng / ml. La

concentración reportada de AMH en presencia del TCG fue de 694.9 ng/ml (Gharagozlu et al., 2014).

### *Diagnósticos diferenciales*

El diagnóstico diferencial de un ovario agrandado en la yegua puede incluir neoplasias como TCG, teratoma, cistoadenoma seroso, disgerminomas y tecoma. Los diagnósticos diferenciales de condiciones no neoplásicas como: folículo anovulatorio hemorrágico, hematoma ovárico, absceso ovárico, y crecimiento de ovarios poliquísticos (Crabtree, 2011). El diagnóstico diferencial para el comportamiento parecido al de semental incluye TCG, embarazo, administración de anabólicos y anomalías del desarrollo. El diagnóstico diferencial principal para los estros persistente es la transición del periodo de primavera (McCue et al., 2006).

### *Tratamiento y pronóstico*

Extirpación quirúrgica. Las modalidades quirúrgicas para extraer al tumor consisten en colpotomía, laparatomía por flanco, por línea media, ventral y laparoscopia. El pronóstico vital y reproductivo es bueno (Christensen et al., 2010). Las concentraciones de testosterona e inhibina disminuyen rápidamente después de la resección quirúrgica del ovario afectado, los ciclos estrales retornan en grado variable después de un intervalo de 2 a 16 meses (McCue et al., 2006; Christensen et al., 2010). Mientras que el tumor este presente la yegua manifiesta infertilidad (Christensen et al., 2010).

## **Anormalidades de la función lútea**

### **Cuerpo lúteo persistente idiopático**

#### *Presentación*

Como ya se mencionó en capítulos previos, el CL es una glándula endocrina transitoria esencial para el establecimiento y mantenimiento del embarazo por la producción de progesterona (P4). La regresión o luteólisis funcional y estructural se produce normalmente al final de un ciclo estral en ausencia de un embrión viable. En la yegua la luteólisis comienza en promedio en el día 14 (día 0 = ovulación) y se completa en 23 horas (Santos et al., 2015). Aunque las células lúteas parezcan sensibles a la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  casi inmediatamente después de la ovulación, hasta 5 días después de la ovulación no ocurre la luteólisis completa y el retorno del estro en respuesta a la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  endógena o exógena (Christensen et al., 2010).

El cuerpo lúteo continua funcionando por más de 10 a 15 días en las situaciones siguientes: 1. Yeguas gestantes, el producto de la concepción genera un factor inhibidor de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y su secreción desde el endometrio, con lo que se prolonga la fase lútea del cuerpo lúteo primario hasta que aparecen las copas endometriales, y posteriormente la secreción de eCG garantiza la presencia de tejido lúteo funcional en la yegua gestante, 2. Las pérdidas embrionarias después del reconocimiento materno de la gestación pueden resultar en la persistencia del cuerpo lúteo durante un periodo variable, 3. La destrucción del endometrio por trastornos infecciosos o inflamatorios provoca que no se sintetice  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en cantidad suficiente y se prolongue la vida lútea, 4. La ovulación durante el diestro da lugar a un cuerpo lúteo que no madura lo suficientemente rápido para responder a la liberación endógena de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  que se produce

al final del diestro. 5. Los antiinflamatorios no esteroides pueden inhibir la síntesis endometrial de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y prolongar, por este motivo la fase lútea, 6. La persistencia espontánea o idiopática (Christensen et al., 2010).

Un CL que se mantiene más allá del tiempo previsto de la luteólisis en una yegua vacía se denomina CL persistente (CLP). Se ha propuesto actualmente que el síndrome de CLP reciba el término CLP uteropatológico cuando la condición se atribuye a una anomalía uterina o patológica. Cuando la etiología es desconocida y no se puede atribuir a una falla uterina o a la muerte embrionaria, los términos CLP idiopático y CL espontáneo se han utilizado (Santos et al., 2015). Para ambos casos, cuando hay un CLP la siguiente ovulación puede retrasarse entre 28 y 121 días (Santos et al., 2015).

La condición puede afectar de 8% a 10% de los ciclos estrales durante el pico de la temporada ovulatoria, y hasta el 25% durante la transición de la temporada anovulatoria (Santos et al., 2015). En otros estudios la frecuencia del CLP ha sido de 6% (Ginther et al., 2016). No se ha encontrado un efecto significativo del índice de masa corporal, peso, altura, edad y el tipo de yegua sobre la frecuencia de CLP. Sin embargo, se necesita evaluar a más yeguas. Al parecer, el CLP es raro en la mayoría de las razas de ponis, por el contrario, los CLP son comunes en caballos Pura Sangre Inglés y razas deportivas (Santos et al., 2015).

Los informes sobre la incidencia del CLP en diferentes estaciones del año parecen ser contradictorios. Se ha informado que los CLP son más frecuentes en el verano y en el otoño. Sin embargo, en estudios más recientes no se encontraron diferencias en la frecuencia de la iniciación de CLP entre temporadas. Sin embargo, sí se ha encontrado que más CLP terminaron en otoño que en las otras estaciones. La diferencia entre

temporadas para finalizar un CLP puede estar relacionada con los mecanismos de la estacionalidad en la reproducción de la yegua, ya que la mayoría dejarán de ovular durante el otoño, lo que puede haber influido en un menor número de CLP hasta la primavera (Santos et al., 2015).

### *Signos clínicos*

Se puede sospechar clínicamente de este síndrome ante cualquier yegua que no manifieste un comportamiento estral normal durante la estación reproductiva fisiológica, los intervalos interovulatorios se alargan de 28 días hasta 3 meses. Las concentraciones de P<sub>4</sub> se mantienen constantes por encima de 1 ng/ml después del día 14 posterior a la ovulación. (Christensen et al., 2010).

### *Patofisiología*

En muchas especies, incluyendo la yegua, la regresión del cuerpo lúteo requiere múltiples pulsos de PGF<sub>2α</sub> que son secretadas por el útero no grávido (Zarco et al., 1988; Santos et al., 2015). Por lo tanto el CLP uteropatológico es atribuible a un defecto en la secreción luteolítica del endometrio. En ovejas se ha demostrado que el cuerpo lúteo persistente se debe a una falla en el patrón de secreción de pulsos frecuentes de PGF<sub>2α</sub> (Zarco et al., 1984). En yeguas el CLP idiopático también se ha atribuido a la secreción deficiente de PGF<sub>2α</sub> en el momento apropiado en base a las concentraciones bajas de PGFM<sup>5</sup> (Santos et al., 2013; Santos et al., 2015; Ginther et al., 2016).

---

<sup>5</sup> PGFM es un metabolito de la PGF<sub>2α</sub> que se usa a menudo para representar cambios en las concentraciones PGF<sub>2α</sub> debido a la corta vida media de PGF<sub>2α</sub> (Santos et al., 2013)

Al aumentar la duración de la fase lútea la secreción de P4 se prolonga aproximadamente 2 meses en yeguas con CLP (Santos et al., 2015). La actividad de los niveles de progesterona sigue el patrón característico de los animales normales hasta aproximadamente el día 13 o 14 después de la ovulación (Santos et al., 2015; Ginther et al., 2016). Tanto en yeguas con ciclo normal como en las yeguas con CLP idiopático la progesterona comienza a disminuir, a partir de los días 6 a 8 post-ovulación, y la disminución gradual continua hasta que la P4 llega a la mitad de la concentración que existía en el día 6 (Ginther et al., 2016). Sin embargo, a partir del día 14 las concentraciones de P4 empiezan a diferir entre animales con ciclos estrales normales, en los que se observa una clara disminución hasta llegar a niveles basales, y animales con CLP, en los que las concentraciones de P4 permanecen constantemente por encima de 1 ng/ml siendo estos cambios más notables entre los días 15 y 22 (Santos et al., 2015; Ginther et al., 2016). La mayoría de las yeguas con CLP mantienen una concentración de P4 mayor a 1.0 ng/ml durante aproximadamente 60 días. (Rango: 35-95 días) (Santos et al., 2013; Santos et al., 2015; Santos et al., 2015). Se ha informado que el CL persistente aparentemente no pierde la capacidad para responder a la PGF<sub>2α</sub> (Ginther et al., 2016), por lo que es posible destruirlo mediante la administración exógena de PGF<sub>2α</sub>, lo que permite que se inicie un nuevo ciclo.

En aproximadamente la mitad de las yeguas con CLP, como ya se había mencionado la P4 disminuye en el momento esperado de la luteólisis, pero posteriormente se recupera y se mantiene. (Ginther et al., 2016). Las concentraciones de P4 fueron más bajas en los días 15 a 20 en las yeguas con CLP que presentaron luteólisis parcial en comparación a las yeguas con CLP sin luteólisis parcial (Ginther et al., 2016). Por otra parte, el área de la sección transversal (tamaño) del CL y el porcentaje

de señales de flujo sanguíneo del CL siguieron perfiles que se relacionaron con los cambios en las concentraciones de P4 (Santos et al., 2015). (*Imagen 27*)

Las concentraciones de E<sub>2</sub> son ligeramente mayores en estas yeguas el día 12 después de la ovulación, pero a partir del día 16 las concentraciones son menores a comparación de las yeguas con ciclos normales, observándose una divergencia clara en los días 19 a 20. Las concentraciones de LH se mantienen bajas en comparación con los animales normales, en los que muestran un aumento preovulatorio entre 16 y los 22 días después de la ovulación anterior (Santos et al., 2015). No hay indicios de que la LH tenga un efecto luteotrópico y sea responsable de la divergencia en las concentraciones de P4. (Ginther et al., 2016) En yeguas con ciclos normales existe una sincronía entre el pico transitorio y aumentado de PGFM con el día en que se completa la luteólisis. Esto no ocurre en yeguas con presencia de CLP, las cuales pueden sufrir una luteólisis transitoria e incompleta, por lo que las concentraciones de progesterona se recuperan dentro de las siguientes 24 horas. Con base a lo anterior se puede concluir que la secreción defectuosa de PGF<sub>2α</sub> está presente en yeguas con CLP idiopático (Ginther et al., 2016).

La comparación entre yeguas con CLP y yeguas sin CLP ha proporcionado nuevas evidencias que indican que la deficiencia o ausencia de la luteólisis en yeguas con CLP fue precedida por concentraciones inferiores de LH y prolactina después de la ovulación. Esto indica una participación temprana de la adenohipófisis en el desarrollo del CLP idiopático. Sin embargo, la reducción experimental de la LH postovulatoria no resultó en la aparición de CLP (Ginther et al., 2016).

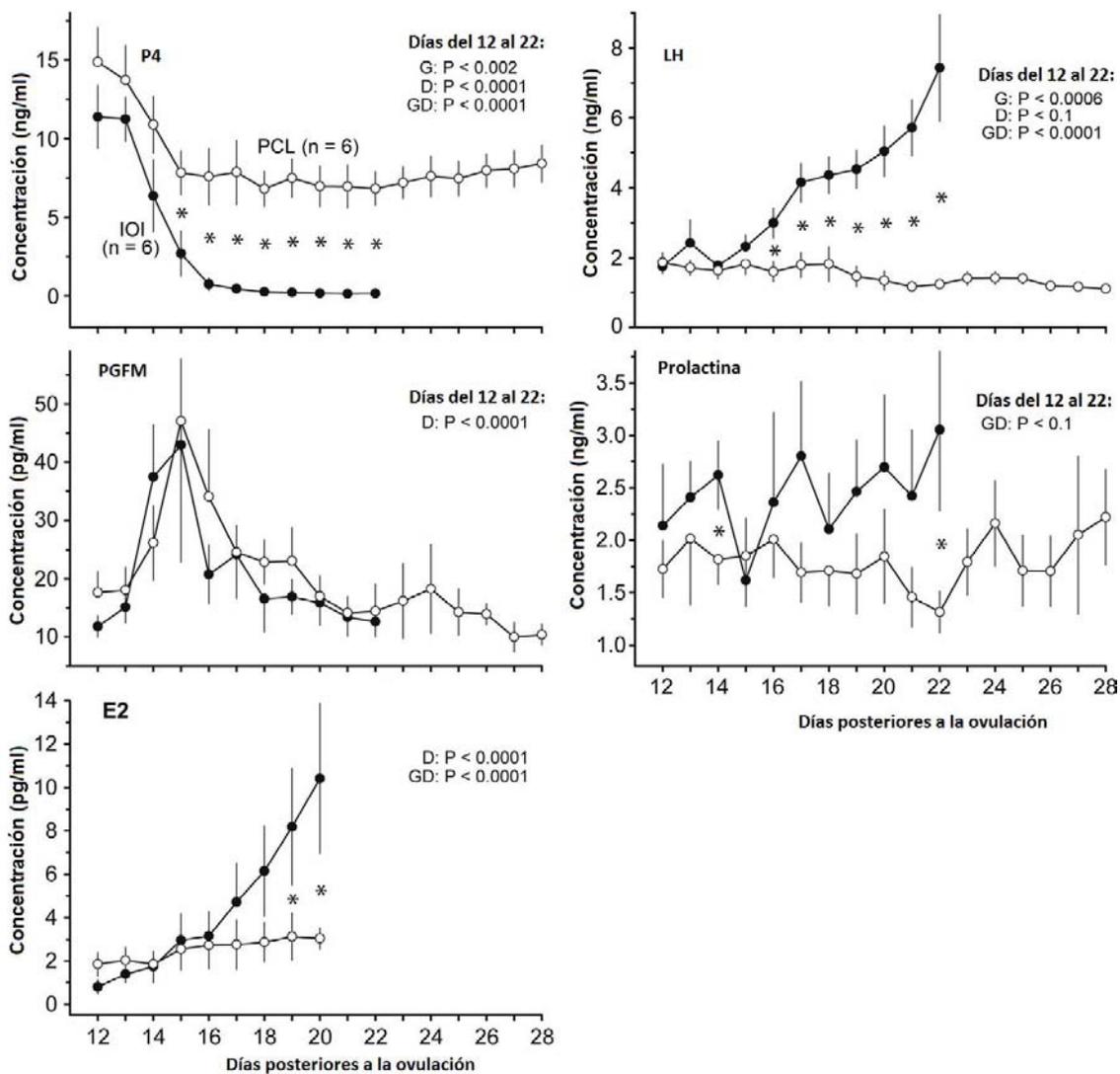


Imagen 27 Promedio +/- el error estándar de la concentración de progesterona (P4), PGFM, estradiol (E2), LH y prolactina en el grupo con intervalos inter-ovulatorios normales y el grupo con PCL. (G) Probabilidad del principal efecto del grupo (d) día, (GD) interacción observada, el asterisco (\*) indica el día con diferencia de (P<0.05) entre grupos. Adaptado de (Santos et al., 2015)

Durante el tiempo de existencia de un CLP continúa habiendo oleadas foliculares que se presentan a intervalos de aproximadamente 15 días entre el momento en que un folículo dominante alcanza su diámetro máximo y el momento en que el folículo dominante de la siguiente oleada hace lo mismo. El diámetro máximo alcanzado por el folículo

dominante fue similar entre las ondas anovulatorias normales y las ondas ovulatorias que coincidieron con la terminación de la persistencia lútea. Sin embargo, el diámetro del folículo preovulatorio fue mayor en las yeguas con CLP que en las yeguas con ciclos estrales normales (Santos et al., 2015).

Las concentraciones de P4 en yeguas con CLP se mantienen constantes desde 64 hasta 33 días antes de que ocurra la luteólisis, luego disminuyen gradualmente hasta que inicia la luteólisis. En cerca del 50% de las oleadas foliculares principales se observó una disminución transitoria en las concentraciones de P4 coincidiendo con la etapa de máximo desarrollo folicular. La concentración de P4 antes del comienzo aparente de la luteólisis en yeguas con CLP estaba un 45.8% por debajo de la concentración presente en el mismo momento en yeguas con intervalos inter ovulatorios normales. La concentración de LH durante el pico ovulatorio en el día de la ovulación que termina con el CLP fue de 58.5% por debajo de la concentración en ciclos estrales normales. Durante la fase folicular que siguió a la regresión de un CLP las concentraciones de LH y FSH fueron menores que las presentes en la fase folicular subsecuente a la finalización de un ciclo estral normal (Santos et al., 2015).

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico del cuerpo lúteo persistente se establece por ecografía transrectal de los ovarios. El cuerpo lúteo se ve como una estructura hiperecoica bien definida en el ovario (*Imagen 28*) que se mantiene en el mismo sitio en observaciones subsecuentes.

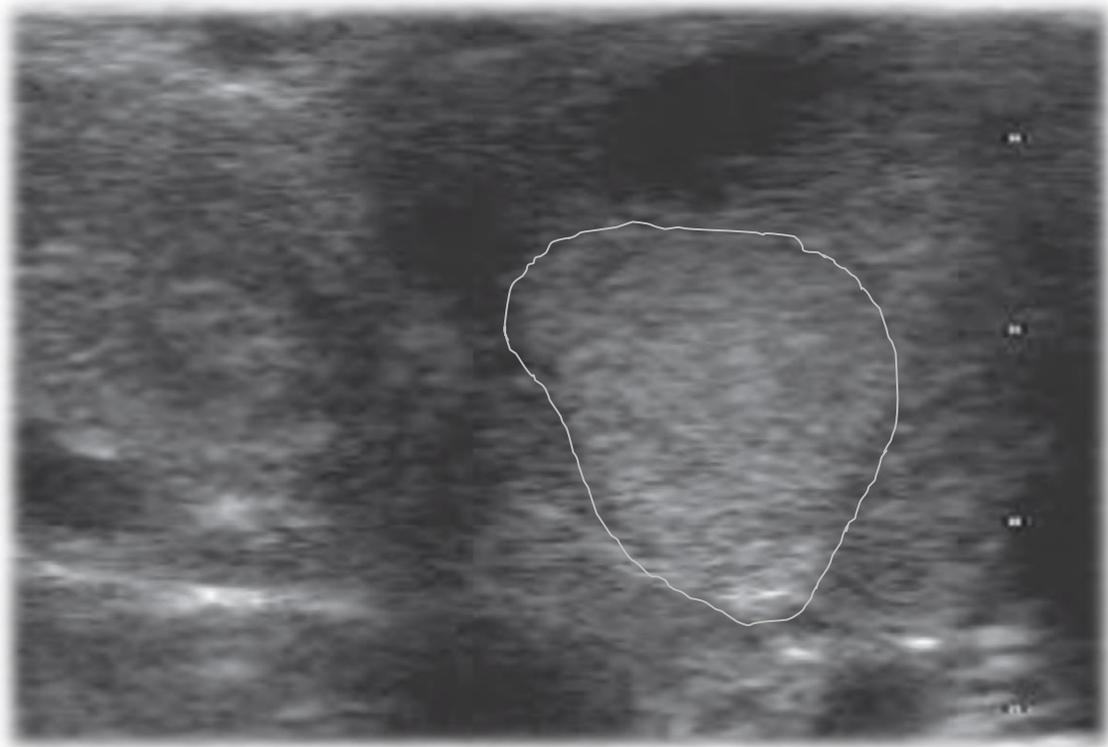


Imagen 28 Imagen ultrasonográfica, el círculo blanco marca el cuerpo lúteo hiperecoico en un ovario de yegua. Modificado de **(Brinsko et al., 2011)**

Las yeguas con un cuerpo lúteo persistente presentan un buen tono en el cuello uterino y en el útero. Durante la palpación el cuello aparece cerrado. El cérvix se observa seco a la vaginoscopia por el efecto de la progesterona. El diagnóstico se confirma analizando las concentraciones plasmáticas de progesterona o la respuesta clínica a la administración de prostaglandinas. Las concentraciones persistentes de progesterona mayores a 1 ng/ml indican la presencia de tejido lúteo activo (Christensen et al., 2010). Sin embargo, cuando el diagnóstico de CLP se basa principalmente en la concentración de P4 se complica la interpretación por la aparición de otros eventos reproductivos que pueden ocurrir durante una fase lútea y dar la apariencia de tratarse de un CLP. Estos acontecimientos incluyen la ovulación de un folículo dominante hacia el final de diestro, de tal forma que el nuevo CL no es

sensible a la  $PF2\alpha$  que se comienza a secretar al final de la fase lútea. Otro evento que puede provocar confusión es la presencia de folículos anovulatorios hemorrágicos luteinizados (Santos a, 2015).

### *Diagnósticos diferenciales*

Se deberán diferenciar de las yeguas con celos silenciosos y de las yeguas servidas que no retornan en celo y que al revisarse para diagnóstico de preñez se encuentran vacías. (McCue , 2001).

### *Tratamiento y pronóstico*

Una vez descartada la gestación mediante ecografía se puede provocar la luteólisis administrando 5 a 10 mg de  $PGF2\alpha$  natural (dinoprost trometamina) o la dosis adecuada de un análogo sintético de  $PGF2\alpha$ , como el cloprostenol. Para que se obtenga una respuesta adecuada al tratamiento deben haber transcurrido como mínimo 5 días desde la última ovulación debido a que el tratamiento puede fallar si pocos días antes de administrarse se produjo una ovulación durante el diestro. Por otra parte, si una yegua en diestro avanzado recibe tratamiento con  $PGF2\alpha$  en presencia de un folículo con un tamaño superior a 35 mm es posible que el folículo ovule sin signos de celo en respuesta a las concentraciones decrecientes de progesterona, que facilitan la secreción de LH por la adenohipófisis. Por estas razones es importante realizar siempre un estudio ultrasonográfico de la actividad folicular antes de la administración de PGF para inducir el celo en yeguas con cuerpo lúteo persistente (Christensen et al., 2010).

### **Acortamiento de la fase lútea (luteólisis prematura)**

El diestro en la yegua normal dura aproximadamente 14 a 15 días. La destrucción prematura del cuerpo lúteo (luteólisis prematura) es cuando un cuerpo lúteo sufre regresión antes del día 15. Esto provoca la aparición de celo antes de lo esperado y una disminución del intervalo interovulatorio. Si la yegua recibió servicio en el estro con el que se inició el ciclo no podrá quedar gestante ya que el cuerpo lúteo regresa antes de que el embrión tenga tiempo de enviar su señal para el reconocimiento materno de la gestación, La causa más frecuente de luteólisis prematura en las yeguas es la endometritis. La inflamación del endometrio provoca una activación aguda de mediadores inflamatorios. Uno de ellos es la  $PGF_{2\alpha}$ , que además de su acción en el proceso inflamatorio puede provocar la luteólisis y el retorno del estro (McCue , 2001; Christensen et al., 2010). Consecuentemente, una yegua que presenta un diestro acortado debe ser examinada para determinar la posible presencia de una endometritis. Para tal efecto se indican un cultivo, un examen citológico y una biopsia de endometrio (McCue , 2001).

También se puede considerar como una luteólisis prematura la que ocurre repentinamente en una yegua gestante antes del periodo normal de desaparición de los cuerpos lúteos. Boeta y Zarco (2005) documentaron seis casos de aborto en los que se produjo una repentina luteólisis que fue seguida por la muerte y/o expulsión del producto. En un trabajo posterior (Boeta & Zarco, 2010), demostraron que en estos casos las concentraciones de sulfato de estrona (indicador de bienestar fetal) solo se redujeron después de que ocurrió la luteólisis, indicando que hasta ese momento el producto se había desarrollado normalmente. Ellos sugirieron que este tipo de luteólisis puede ocurrir cuando una

yegua gestante secreta PGF2 $\alpha$  debido a alguna patología (laminitis, cólico, etc.). Posteriormente, el mismo grupo de investigación demostró que una de las funciones de la eCG durante la gestación equina puede ser el proteger a los cuerpos lúteos contra la PGF2 $\alpha$ , ya que los cuerpos lúteos de gestaciones equinas, con concentraciones altas de eCG son mucho más resistentes a la administración exógena de PGF2 $\alpha$  (Flores-Flores et al., 2014). Este hallazgo también sugiere que la mayor incidencia de abortos por regresión repentina de los cuerpos lúteos en las gestaciones mulares se debe al menor efecto luteoprotector de sus cuerpos lúteos (Boeta & Zarco, 2005).

### **Insuficiencia lútea primaria**

#### ***Presentación***

La insuficiencia lútea primaria, es decir, la producción insuficiente de progesterona por el cuerpo lúteo primario no ha sido claramente demostrada como una causa de pérdida de gestación en la yegua. A menudo es poco claro si la pérdida de esta es una consecuencia directa de la insuficiencia lútea primaria o el resultado de una falla en el reconocimiento materno de la gestación debido a un embrión con problemas (Canisso et al., 2013).

La insuficiencia lútea como causa de muerte embrionaria temprana en las yeguas es poco frecuente, la búsqueda en la literatura reveló 2 informes individuales de casos de insuficiencia lútea, uno que resultó en el nacimiento de un potro sano sin terapia hormonal adyuvante y un caso con la suplementación con altrenogest durante los primeros 150 días de gestación. La verdadera insuficiencia lútea rara vez es diagnosticada (Staempfli, 2015).

En la yegua, la duración de la gestación puede variar de 310 a más de 380 días y una fuente de progesterona ovárica es esencial para el mantenimiento de la gestación por lo menos durante los primeros 100 días. El embrión entra en el útero alrededor del sexto día después de la ovulación, y la producción de progesterona por el cuerpo lúteo primario (CL) es necesaria para apoyar las interacciones físicas entre el embrión y el útero (es decir, la movilidad del embrión, la fijación y orientación) y por lo tanto la sobrevivencia del embrión. La progesterona también juega un papel fundamental en la producción de leche uterina por las glándulas endometriales, para nutrir al embrión hasta aproximadamente 40 días después de la ovulación (Allen, 2001; Canisso et al., 2013).

Aunque el papel de la insuficiencia lútea primaria en la pérdida de la gestación equina no está claro, varios estudios demuestran que la progesterona es necesaria para la sobrevivencia embrionaria temprana (Christensen et al., 2010; Canisso et al., 2013). En este respecto, parece que la producción de progesterona por los ovarios es esencial hasta los 100 días para el mantenimiento de la gestación, mientras que la ausencia de una fuente ovárica después de esta etapa no afectó la gestación. La pérdida embrionaria es más probable que ocurra cuando la concentración de progesterona circulante es  $<2$  ng / ml, mientras que una mayor tasa de supervivencia embrionaria se asocia con valores de progesterona  $> 4$  ng / ml (Canisso et al., 2013).

### *Signos clínicos*

La concentración mínima de progesterona que se requiere para mantener la gestación en las yeguas es de 2ng/ml, según se ha propuesto. Se necesitan muestras repetidas para el diagnóstico de la

insuficiencia lútea, porque la progesterona se libera de forma episódica (Christensen et al., 2010).

### *Fisiopatología*

La presencia de una vesícula embrionaria normal durante 11-14 días después de la ovulación es crítica para el reconocimiento materno de la gestación y la prevención de la regresión lútea (Allen, 2001). El embrión equino produce y secreta cantidades considerables de estrógenos y prostaglandinas ( $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ ) comenzando el día 5 después de la ovulación. Se cree que las prostaglandinas embrionarias desempeñan un papel en la estimulación de las contracciones peristálticas del miometrio, que mantienen al embrión en movimiento dentro de la luz del útero desde los 9 hasta los 16 días después de la ovulación. El conocimiento actual apoya la noción de que esta migración embrionaria es importante para el reconocimiento materno de la gestación en la yegua y por tanto para la prevención de la luteólisis. Algunos informes sugieren que las vesículas embrionarias pequeñas en relación a su edad gestacional no son competentes para prevenir la luteólisis. Sin embargo, en otro estudio se demostró que los embriones transferidos a receptoras asincrónicas fueron capaces de prevenir la luteólisis incluso cuando su crecimiento se ha visto comprometido por niveles bajos de progesterona (Canisso et al., 2013).

En un trabajo reciente de Canisso y colaboradores (2013), se reportó una reducción en la concentración de progesterona como consecuencia de la desaparición prematura del cuerpo lúteo, y esto a su vez tuvo un impacto negativo en el crecimiento del embrión. Sin embargo, otro estudio sugiere que el desarrollo del embrión puede ser independiente de las concentraciones de progesterona durante esta etapa (Canisso et al., 2013). En este sentido, Boeta y Zarco (2005) habían demostrado que

el ritmo de crecimiento de las vesículas embrionarias entre el día 20 y el día 80 de la gestación fue prácticamente idéntico en gestaciones de yeguas servidas con caballo y en gestaciones mulares (yeguas servidas por burro), a pesar de que las concentraciones de progesterona fueron significativamente menores en las gestaciones mulares, lo que sugirió que el ritmo de crecimiento de la vesícula embrionaria no está directamente relacionado con las concentraciones de progesterona presentes durante la gestación.

La insuficiencia lútea podría estar vinculada a una deficiente secreción de GnRH o de gonadotropinas, ya que se ha demostrado que la suplementación exógena con GnRH reduce la pérdida de gestaciones a los 30 días después de la ovulación (Christensen et al., 2010).

### *Diagnóstico*

Para corroborar que la insuficiencia de progesterona es la causa de la pérdida gestacional, se necesita:

1. Un diagnóstico de preñez seguro
2. Descartar otras causas potenciales de pérdidas gestacionales
3. La medición de concentraciones bajas de progesterona sérica en muestras diarias seriadas. Se ha sugerido que la concentración mínima de progesterona que se requiere para el mantenimiento de la preñez en la yegua es de 4.0 ng/ml (McCue , 2001; Staempfli, 2015).

### *Diagnóstico diferencial*

Insuficiencias lúteas secundarias por la liberación de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , como ocurre en yeguas con endotoxemia. Debe sospecharse en yeguas gestantes con infección de gramnegativos o cólico asociado a endotoxemia (Christensen et al., 2010).

### *Tratamiento y pronóstico*

El tratamiento más habitual de la insuficiencia lútea es la suplementación con el progestágeno sintético altrenogest en dosis de 0.044mg/kg por vía oral, una vez al día (Christensen et al., 2010).

El uso generalizado de altrenogest en yeguas que no logran concebir o llevar una gestación a término no está basado en evidencias (Staempfli, 2015). Sin embargo, esto sigue siendo una práctica común en la reproducción de la yegua (Canisso et al., 2013). En casos específicos (edad avanzada, después de endotoxemia, luteólisis, iatrogénica, transferencia de embriones, la reducción de gemelos, o durante placentitis) el uso de altrenogest tiene un efecto positivo sobre las tasas de sobrevivencia embrionaria en comparación con los controles no tratados. Aunque varios progestágenos comercializados para otras especies se han usado en caballos, el altrenogest es el único progestágeno sintético con bioactividad probada en el equino (Staempfli, 2015).

### **Insuficiencia lútea secundaria**

#### *Presentación y fisiopatología*

Boeta y Zarco (2010) han descrito casos, sobre todo en gestaciones mulares, en los que se produce una hipofunción lútea extrema durante la gestación, la que está asociada a concentraciones excesivamente bajas de eCG. Aunque los mismos autores han demostrado que las gestaciones equinas pueden ser exitosas aún en completa ausencia de eCG (Boeta & Zarco, 2005; Boeta & Zarco, 2010), también han demostrado que la eCG tiene efectos luteogénicos y luteotrópicos durante la gestación equina (Boeta & Zarco, 2012), y que las

concentraciones de ambas hormonas se relacionan estrechamente (Boeta & Zarco, 2005; Boeta & Zarco, 2010; Boeta & Zarco, 2012).

Al parecer en la mayoría de los casos los cuerpos lúteos de la gestación pueden producir suficiente progesterona para mantener el umbral mínimo para la sobrevivencia del producto aún en ausencia de eCG, pero en otros casos la falta de eCG resulta en concentraciones de progesterona mucho más bajas de lo normal durante varias semanas, lo que poco a poco afecta el desarrollo normal del producto hasta que finalmente se produce su muerte (Boeta & Zarco, 2010). Se ha propuesto que en las yeguas en las que las concentraciones de progesterona son suficientes para mantener la gestación en ausencia de eCG, los cuerpos lúteos podrían estar siendo estimulados por la secreción de LH hipofisiaria, ya que al suprimir la secreción de LH mediante la administración de antarelix, un antagonista puro de GnRH, se logró inducir el aborto en yeguas carentes de eCG pero no en yeguas con concentraciones normales de esta hormona (Boeta et al., 2014). Esto ha permitido sugerir que la LH puede por sí misma, en la mayoría de los casos, mantener una estimulación lútea suficiente para mantener la gestación, y que la eCG opera como un “seguro de vida” para asegurar esta función en casos en los que no se secreta suficiente LH (por ejemplo en época de anestro estacional) o cuando es necesario un potente efecto luteoprotector contra la liberación endógena de PGF2 $\alpha$  (Boeta et al., 2014; Flores-Flores et al., 2014).

Debe aclararse que, por su origen, la insuficiencia lútea secundaria por deficiencia de eCG es una condición casi exclusiva de las gestaciones mulares, en las que se produce muy poca eCG. Sin embargo, también se ha descrito por lo menos un caso en una yegua gestante con embrión de

caballo, la cual al parecer tenía una incapacidad genética para producir suficiente eCG (Boeta & Zarco, 2005).

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de una deficiencia lútea secundaria requiere un seguimiento tan laborioso que normalmente solo es posible realizarlo en una situación de investigación, ya que es necesario encontrar las siguientes condiciones: 1- Concentraciones de eCG mucho más bajas de lo normal durante la gestación. 2. Concentraciones de progesterona significativamente más bajas de lo normal durante varias semanas consecutivas antes de producirse la muerte del producto. 3. Evidencia de función disminuida de la unidad feto-placentaria (niveles bajos de sulfato de estrona) durante el periodo en el que las concentraciones de progesterona están disminuidos (Boeta & Zarco, 2010).

### *Diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial debe incluir el aborto por regresión prematura de los cuerpos lúteos, en el que tanto las concentraciones de progesterona como las de eCG y las de sulfato de estrona se mantienen normales hasta que se produce una luteólisis repentina indicativa de secreción endógena de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Boeta & Zarco, 2005; Boeta & Zarco, 2010). Otro diagnóstico diferencial es con respecto al aborto de origen no endocrino, en el que la muerte del producto ocurre antes de que se haya detectado ninguna alteración hormonal a pesar de haberse estado haciendo un seguimiento estrecho de la gestación (Boeta & Zarco, 2010)

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

*“Dios no permita que yo vaya a  
un cielo en el que no existan caballos”  
GRAHAM*

La metodología empleada para la realización de este trabajo fue la recopilación de datos, seguida por el análisis y síntesis de información. La recopilación de datos se obtuvo a partir de literatura científica, tanto de revistas indizadas como de libros especializados. Con ayuda de los buscadores PubMed y Google Académico se buscaron artículos científicos, inicialmente con un rango de antigüedad de no más de 5 años. Sin embargo, posteriormente se amplió este rango, llegando a 10 años en algunos casos, cuando la información sobre algún tema era escasa o no era valiosa para el trabajo. Las palabras claves usadas originalmente como base para la búsqueda o combinaciones de ellas fueron: neuroendocrinología, yegua, subfertilidad, eje neuroendocrino, hipotálamo, hipófisis, ovario, alteraciones, desordenes, tanto en inglés, como en español.

## 10. ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

*“El papel del caballo, es la cultura del hombre”*

HAROLD B BERCLAY

Desde 1904, cuando Bayliss y Sterling propusieron el término *hormona* y este comenzó a ser utilizado, la endocrinología ha sido y será una rama de la medicina en continua evolución, muestra de ello es la continua modificación de la definición del término hormona. Actualmente se puede entender la forma como el sistema endocrino y el sistema nervioso funcionan conjuntamente para iniciar, coordinar o regular el proceso de la reproducción, sin embargo, hay eslabones aun no comprendidos en su totalidad. El eje neuroendocrino de la reproducción responde selectivamente a hormonas producidas a otros niveles, y cada nueva investigación permite conocer más acerca de ellas. Ejemplos de esto son el descubrimiento de la producción de oxitocina en el útero de la yegua, la interacción de hormonas reproductivas con otras sustancias como los factores de crecimiento y péptidos opioides que influyen sobre la reproducción equina. Las alteraciones en el eje neuroendocrino causan problemas reproductivos en las yeguas, siendo el ovario el nivel más afectado.

El hecho de que tradicionalmente se considere que la yegua posee una baja capacidad reproductiva, se asocia a su poco manejo por no ser un animal de consumo para el ser humano. Sin embargo, esta especie presenta diversas alteraciones neuroendocrinas que modifican el ciclo reproductivo normal de la yegua, causando subfertilidad y pérdidas para la industria ecuestre. Los problemas de subfertilidad descritos en la década de los 80's y principios de los 90's indicaron que los desbalances hormonales estaban involucrados. Actualmente, gracias al apoyo de varios grupos de investigación se conoce más acerca de su

fisiopatología, lo que hace posible un mejor manejo de los pacientes, ofrecer mejores tratamientos y obtener resultados satisfactorios, a pesar de lo cual es necesario reforzar los esfuerzos de investigación para continuar avanzando.

Ejemplo de ello es que actualmente se conoce que la disfunción de la pars intermedia equina DPIE funciona más como una enfermedad neurodegenerativa, como la enfermedad de Parkinson, y que el deterioro de la actividad antioxidante mitocondrial puede ser un factor de riesgo para que se presente, a pesar de lo cual no se encontró información actual que establezca cual es el verdadero mecanismo de las alteraciones reproductivas a causa de la DPIE.

Otro ejemplo es el descubrimiento de que el lento desarrollo folicular de las yeguas viejas se relaciona con elevadas concentraciones de gonadotropinas, y que la senescencia folicular es rara en yeguas, siendo atribuible a la insuficiencia de folículos primordiales, a pesar de lo cual se sabe que existen otros factores que contribuyen a la subfertilidad en yeguas viejas y que deben ser estudiados.

También la investigación ha permitido determinar que la administración de dosis bajas y altas de estrógenos altera el ciclo estral, que la incidencia de persistencia lútea se aumenta con el uso de progestágenos exógenos, y que el uso de agonistas de GnRH puede retrasar el ciclo estral y aumenta el intervalo interovulatorio.

En el estudio de la patogenia de algunas alteraciones se ha desarrollado la hipótesis de que en la formación de folículos anovulatorios hemorrágicos (FAHs) está involucrada la temprana liberación de LH, y que la administración de eCG y agentes inhibidores de COX-2 inducen la presencia de FAHs. En otro ejemplo, en el caso del cuerpo lúteo

persistente se ha encontrado que, además de la deficiente secreción de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  también podrían estar involucradas alteraciones en la secreción de gonadotropinas hipofisarias, y que diversos cambios hormonales durante su aparición juegan un papel muy importante. En el caso de la luteólisis prematura se ha determinado que es causada principalmente por una endometritis que activa mediadores de la inflamación, incluyendo  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Aunque solo existen dos casos reportados de insuficiencia lútea primaria, se sabe que esta puede estar vinculada a una deficiente secreción de GnRH y gonadotropinas, pero también se sabe que el uso de progestágenos exógenos para evitar la pérdida embrionaria es una práctica muy común pero no justificada en la mayoría de los casos.

La investigación también ha permitido desarrollar métodos diagnósticos, como es la medición de la hormona antimulleriana para el diagnóstico del tumor de las células de la granulosa.

## 11. TRABAJOS CITADOS

Ahmad, N. & Kumar, R., 2011. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Letters*, 300, pp.1-9.

Allen, E.W., 1994. *Fertilidad y Obstetricia Equina*. España: Acribia.

Allen, W.R., 2001. Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, 121, pp.513-27.

Asbury, A.C., 1999. Examination of the mare. In P.T. Colahan & G. Mayhew, eds. *Equine Medicine and Surgery*. USA: Mosby. pp.1088-156.

Aurich, , 2011. Reproductive cycles of horses. *Animal Reproduction Science*, 124, pp.220-28.

Bae, S.E. & Watson , D., 2003. A light microscopic and ultrastructural study on the presence and location of oxytocin in the equine endometrium. *Theriogenology*, 60, pp.909-21.

Bergfelt, D.R. & Adams, G.P., 2007. Ovulation and corpus luteum development. In J.C. Samper, J.F. Pycock & A.O. McKinnon, eds. *Current Therapy in Equine Reproduction*. USA: Saunders Elsevier. Ch. 1. pp.1-13.

Boeta, A.M., Calderon, F., Costilla, C. & Zarco, L., 2014. Effect of a GnRH antagonist on follicular development, luteal function and fetal viability in mares carrying equine or mule pregnancies. *J Equine Vet Sci*, 34(1), pp.202-03.

Boeta, M. & Zarco, L., 2005. Progesterone and eCG concentrations around the time of pregnancy loss in mares impregnated by donkeys or stallions. *J Equine Veterinary Science*, 25, pp.531-38.

Boeta, M. & Zarco, L., 2010. Endocrine alterations around the time of abortion in mares impregnated with donkey or horse semen. *Anim Reprod Sci*, 121(1), pp.124-30.

Boeta, M. & Zarco, L., 2012. Luteogenic and luteotropic effects during pregnancy in the mare. *Anim. Repr. Sci.*, 130, pp.57-62.

Borjigin, J., Zhang, L.S. & Calinescu, A.A., 2012. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Molecular and cellular endocrinology*, 349(1), pp.13-19.

Brinsko, S.P. et al., 2011. *Manual of Equine Reproduction*. Tercera ed. China: Mosby Elsevier.

Budras, K.D., Sack, W.O. & Röck, S., 2009. *Anatomy of the Horse*. Alemania: Schlütershe.

Canisso, I.F., Beltaire, K.A. & Bedford-Guaus, S.J., 2013. Premature luteal regression in a pregnant mare and subsequent pregnancy maintenance with the use of oral altrenogest. *Equine Veterinary Journal*, 45, pp.97-100.

Carleton, C.L., 2011. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion Equine Theriogenology*. USA: Wiley-Blackwell.

Christensen, B.W., Drost, & Troedsson, M.H.T., 2010. Enfermedades del sistema reproductor. In Smith, B.P. *Medicina Interna de Grandes Animales*. Cuarta ed. España: Elsevier. Ch. 43. pp.1419-35.

Crabtree, J., 2011. Review of seven cases of granulosa cell tumour of the equine ovary. *Veterinary record*, 169(251), pp.1-8.

Crabtree, J.R., Brennan, M.J., Foote, A.K. & Pycock, J.F., 2013. Granulosa cell tumour: An interesting case in a pregnant mare. *Equine Veterinary Education*, 25(1), pp.4-10.

Cuervo-Arango, J., Beg, M.A. & Ginther, O.J., 2011. Follicle and systemic hormone interrelationships during induction of luteinized unruptured follicles with a prostaglandin inhibitor in mares. *Theriogenology*, 76, pp.361-73.

Cuervo-Arango, J., 2011. The effect of treatment with flunixin meglumine at different times relative to hCG administration on ovulation failure and luteal function in mares. *Animal Reproduction Science*, 127, pp.84-90.

Cuervo-Arango, J. & Domingo-Ortiz, R., 2011. Systemic treatment with high dose of flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by

inducing hemorrhage and luteinisation of follicles. *Theriogenology*, 75, pp.707-14.

Cuervo-Arango, J. & Newcombe, J.R., 2010. Risk Factors for the Development of Haemorrhagic Anovulatory Follicles in the Mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, pp.473-80.

Cuervo-Arango, J. & Newcombe, J.R., 2013. Ultrasound Confirmation of Ovulation in Mares: A Normal Corpus Luteum or a Haemorrhagic Anovulatory Follicle? *Reproduction in domestic animals*, 48, pp.105-11.

Dickson, M., 1994. Glándulas endocrinas. In Swenson, M.J. & Reece, W.O. *Fisiología de los Animales Domésticos de Dukes*. Segunda ed. Mexico DF: UTEHA. Ch. 34. pp.629-64.

Donadeu, F.X. & Watson, E.D., 2007. Seasonal changes in ovarian activity: Lesson learnt from the horse. *Animal Reproduction Science*, 100, pp.225-42.

Do, T.H. & Yau, K.W., 2010. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell. *Physiological reviews*, 90(4), pp.1547-81.

Durham, A.E. et al., 2014. Pituitary pars intermedia dysfunction: Diagnosis and treatment. *Equine Veterinary Education*, 26(4), pp.216-23.

England, G., 2005. *Fertility and Obstetrics in the Horse*. 3rd ed. USA: Blackwell.

Flores-Flores, G., Velázquez-Cantón, E., Boeta, M. & Zarco, L., 2014. Luteoprotective role of equine chorionic gonadotropin (eCG) during pregnancy in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, pp.420-26.

Frazer, G.S., 2005. Alteraciones del aparato reproductor. In S.M. Reed, W.M. Bayly & D.C. Sellon, eds. *Medicina Interna Equina*. Segunda ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Medica. Ch. 16. pp.1133-48.

Getty, R., 2005. *Sisson y Grossman Anatomía de los Animales Domésticos*. España: Masson.

Gharagozlou, F., Youssefi, R., Akbarinejad, V. & Masoudifard, M., 2013. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in two mares with hemorrhagic anovulatory follicle. *Compilation Clinical Pathology*, 22, pp.1259-61.

Gharagozlou, F. et al., 2014. Changes of serum anti-Müllerian hormone in a mare with granulosa cell tumour following surgery and reinitiation of follicular activity. *Equine Veterinary Education*, 26(9), pp.481-84.

Gigli, I., Russo, A. & Agüero, A., 2006. Consideraciones sobre la dinámica ovárica en equino, bovino y camélidos sudamericanos. *InVet*, 8(1), pp.183-204.

Ginther, O.J. et al., 2007. Luteal blood flow and progesterone production in mares. *Animal Reproduction Science*, 99, pp.213-20.

Ginther, O.J., 2000. Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Animal Reproduction Science*, 60(61), pp.61-79.

Ginther, O.J. et al., 2016. Concentrations of progesterone, a metabolite of PGF<sub>2a</sub>, prolactin, and luteinizing hormone during development of idiopathic persistent corpus luteum in mares. *Domestic Animal Endocrinology*, 55, pp.114-22.

Ginther, O.J. et al., 2016. Defective secretion of Prostaglandin F<sub>2a</sub> during development of idiopathic persistent corpus luteum in mares. *Domestic Animal Endocrinology*, 55, pp.60-65.

Ginther, O.J., Cuervo-Arango, J. & Beg, M.A., 2011. Disruption of periovulatory FSH and LH surges during induced anovulation by an inhibitor of prostaglandin synthesis in mares. *Animal Reproduction Science*, 126, pp.91-95.

Ginther, O.J., Gastal, E.L., Gastal, M.O. & Beg, M.A., 2007. Incidence, endocrinology, vascularity, and morphology of hemorrhagic anovulatory follicles in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 27(3), pp.130-39.

Ginther, O.J., Gastal, E.L., Gastal, M.O. & Beg, M.A., 2008. Dynamics of the Equine Preovulatory Follicle and Periovulatory Hormones: What's New? *Journal of Equine Veterinary Science*, 28(8), pp.454-60.

Gomez, B.P. & Paniagua, M.V., 2002. Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 45(6), pp.252-57.

Gore, C., 2008. Neuroendocrine systems as targets for environmental endocrine-disrupting chemicals. *Fertility and Sterility*, 89(1), pp.101-02.

Greco, D.S. & Stabenfeldt, H., 2014. Endocrinología. In Klein , B.G. & Cunningham , G. *Cunningham Fisiología Veterinaria*. Quinta ed. España: Elsevier Saunders. pp.359-407.

Hafez, E.S.E., Jainudeen , M.R. & Rosnina , Y., 2002. Hormonas, factores de crecimiento y reproducción. In Hafez, E.S.E. & Hafez, B. *Reproduccion e Inseminacion Artificial en Animales*. Séptima ed. México DF: McGraw-Hill. Ch. 3. pp.33-55.

Kirilov, M. et al., 2013. Dependence of fertility on kisspeptin–Gpr54 signaling at the GnRH neuron. *Nature communications*, 45(1), pp.97-100.

Köning, H.E. & Liebich, H.G., 2000. *Anatomía de los Animales Domésticos Organos, Sistema Circulatorio y Sistema Nervioso*. Mexico: Panamericana.

Lomas-Nout, Y.S. & Beacom, C.L., 2015. Granulosa cell tumours: Examining the ‘moody’ mare. *Equine Veterinary Education*, 27(10), pp.515-18.

Magee, C. et al., 2012. Kisspeptide in the estrous mare: Is it an appropriate ovulation inducing agent? *Theriogenology*, 78, pp.1987-96.

Magee, C. et al., 2009. Biological and anatomical evidence for kisspeptin regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of estrous horse mares. *Endocrinology*, 150(6), pp.2813-21.

McCue , P., 2001. Diagnóstico de patologías ováricas. *International Veterinary Information Service*, pp.1-7. Available at: [at www.ivis.org](http://www.ivis.org). [Accessed 7 Abril 2016].

McCue, P.M. et al., 2006. Granulosa cell tumor of the equine ovary. *Veterinary Clinics Equine Practice*, 22, pp.799-817.

- McDonald, L.E., 1991. *Endocrinología Veterinaria y Reproducción*. Cuarta ed. Mexico: Interamericana-McGraw-Hill.
- McFalane, D., 2006. Role of the equine hypothalamic-pituitary pars intermedia axis in health and disease. *In AAEP Proc*, 52, pp.55-59.
- McFarlane, D., 2011. Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary Clinic Equine*, 27, pp.93-113.
- Montero-Pardo, A. et al., 2015. Effect of ovine luteinizing hormone (oLH) charge isoforms on VEGF and cAMP production. *Animal Reproduction Science*, 163, pp.35-47.
- Newcombe, J.R., 2007. The Follicle: Practical Aspects of Follicle Control. In J.C. Samper, J.F. Pycock & A.O. McKinnon, eds. *Current Therapy in Equine Reproduction*. USA: Saunders Elsevier. Ch. 2.
- Okamura, H. et al., 2013. Kisspeptin and GnRH pulse generation in K. In A.S. Kauffman & J.T. Smith, eds. *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology 784*. LLC: Springer Science+Business Media. pp.297-323.
- Palmer, E. & Driancourt, M.A., 1983. Some interactions of season of foaling, photoperiod and ovarian activity in the equine. *Livestock Production Science*, 10, pp.197-210.
- Patrick, D.J., Kiupel, M., Gerber, V. & Carr, E.A., 2003. Malignant granulosa-theca cell tumor in a two-year-old Miniature Horse. *Vet Diagn Invest*, 15, pp.60-63.
- Piet, R., de Croft, S., Liu, X. & Herbison, A.E., 2015. Electrical properties of kisspeptin neurons and their regulation of GnRH neurons. *Frontiers in neuroendocrinology*, 36, pp.15-27.
- Pinto, & Frazer, G.S., 2013. Reproduction. In T.S. Mair et al., eds. *Equine Medicine, Surgery and Reproduction*. Segunda ed. China: Saunders Elsevier. Ch. 14. pp.283-308.
- Ricketts, S. & Thoedsson, H.T., 2007. Fertility expectations and management for optimal fertility. In J.C. Samper, J.F. Pycock & A.

McKinnon , eds. *Current Therapy in Equine Reproduction*. USA: Saunders Elsevier. Ch. 8. pp.53-69.

Samper, C. & Pycock, F., 2007. The normal uterus in estrus. In J.C. Samper , J.F. Pycock & A.O. McKinnon, eds. *Current Therapy in Equine Reproduction*. USA: Saunders Elsevier. Ch. 5. pp.32-35.

Santos , V.G., Bettencourt, E.M. & Ginther, O.J., 2015. Hormonal, luteal, and follicular changes during initiation of persistent corpus luteum in mares. *Theriogenology*, 83, pp.757-65.

Santos, V.G., Beg, M.A., Bettencourt, E.M. & Ginther, O.J., 2013. Role of PGF2a in luteolysis based on inhibition of PGF2a synthesis in the mare. *Theriogenology*, 80, pp.812-20.

Santos, V.G., Bettencourt, E.M.V. & Ginther, O.J., 2015. Long-term characteristics of idiopathic persistent corpus luteum in the mare. *Theriogenology*, 84, pp.242-51.

Sharon, L. & Crowell-Davis, 2007. Sexual behavior of mares. *Hormones and Behavior*, 52, pp.12-17.

Squires, J.E., 2003. *Applied Animal Endocrinology*. UK: CABI.

Stabenfeldt, G.h. & Edqvist, L.-E., 1994. Procesos de la reproducción de la hembra. In Swenson, M.J. & Reece, W.O. *Fisiología de los Animales Domésticos de Dukes*. Segunda ed. Mexico DF: UTEHA. Ch. 36. pp.678-727.

Staempfli, S.A., 2015. Do I give altrenogest to prevent pregnancy failure? *Equine Veterinary Education*, 27(9), pp.498-99.

Sumano-López, H.S. & Ocampo-Camberos, L., 2006. *Farmacología Veterinaria*. Tercera ed. México: McGraw-Hill Interamericana.

Vanegas-Real, C.O., 2005. *Zootecnia Equina*. México: Trillas.

Vera-Ávila, R., Mejia-Guadarrama, C.A., Zarco-Quintero, L.A. & Caballero-Chacón , S., 2010. Sistema endocrino, aspectos generales. In S. Caballero-Chacón , ed. *Fisiología Veterinaria e Introducción a la*

*Fisiología de los Procesos Productivos*. México. DF: Universidad Nacional Autónoma de México. pp.171-81.

Zarco , L. & Boeta, A.M., 2000. *Reproducción Equina*. Segunda ed. Mexico DF: Universidad Nacional Autónoma de México.

Zarco-Quinero , & Caballero-Chacón , S., 2010. Relación funcional entre la hipófisis y el hipotálamo. In Caballero-Chacón , ed. *Fisiología Veterinaria e Introducción a la Fisiología de los Procesos Productivos*. Mexico. DF: Universidad Nacional Autónoma de México.

Zarco-Quintero, , 2009. Endocrinología de la reproducción. In Galina & Valencia, eds. *Reproducción de Animales Domésticos*. Tercera ed. Mexico DF: Limusa. Ch. 4. pp.59-84.

Zarco, L. et al., 1984. Persistence of luteal activity in the non-pregnant ewe. *Anim. Reprod. Sci*, 7, pp.245-67.

Zarco, L. et al., 1988. Release of prostaglandin F2 alfa and the timing of events associated with luteolysis in ewes with different oestrus cycle lengths. *J. Reprod. Fert*, 83, pp.517-28.

## 12. LISTA DE FIGURAS

Imagen 1 Mecanismos de transmisión de señales hormonales; Neurohormona, hormona clásica, hormona paracrina, hormona autocrina y hormona exocrina (feromonas).....	6
Imagen 2 Clasificación química de las hormonas (aminas, polipéptidos, prostaglandinas y esteroides) .....	7
Imagen 3 Eje neuroendocrino de la reproducción. Modificado de (Hafez et al., 2002) .....	8
Imagen 4 Retroalimentación negativa, la progesterona inhibe la secreción de GnRH y a su vez inhibe directamente en la hipófisis la secreción de gonadotropinas. ....	9
Imagen 5 Retroalimentación positiva, GnRH estimula la secreción de LH, que estimula al folículo dominante para producir estrógenos. Estos a su vez estimulan al hipotálamo y a la hipófisis para secretar más GnRH y LH, lo que resulta en el pico preovulatorio de LH. ....	10
Imagen 6 Mecanismo de acción del receptor de membrana y segundo mensajero. (H) Hormona hidrófila, (R) Receptor, (AC) Adenilciclasa, (ATP) Adenosin trifosfato, (AMPc) Adenosin monofosfato cíclico, (I y C) Subunidad inhibidora y catalítica respectivamente de la cinasa, (PDE) Fosfodiesterasa. Adaptado de (Greco & Stabenfeldt, 2014) .....	13
Imagen 7 Mecanismo de acción de receptores para hormonas esteroides. (H) Hormona esteroide, (SHR) Receptor hormonal esteroide, (Ch) Chaperonas, (ATP) Adenosin trifosfato, (Pc) Proteínas de coregulación). Adaptado de (Ahmad & Kumar, 2011) .....	14
Imagen 8 Sistema porta hipotálamo-hipofisario. Las células nerviosas hipotalámicas liberan neurohormonas a los capilares del sistema porta para su transporte al lóbulo anterior de la hipófisis por medio de los vasos hipotálamo-hipofisarios.....	21
Imagen 9 Representación esquemática de los lóbulos de la hipófisis; pars distalis, pars intermedia, pars tuberalis (adenohipófisis), y la pars nervosa (neurohipófisis) .....	22

Imagen 10 Representación esquemática del ovario de la yegua, se muestran las características de la especie. Modificado de (Budras et al., 2009) .....	25
Imagen 11 Descripción esquemática del crecimiento del folículo preovulatorio y las concentraciones promedio de E2, LH, FSH y progesterona P4. La concentración de estradiol que se muestra debe de multiplicarse por 2. Los puntos en la gráfica de concentración que se encuentra encerrados en un círculo indican el día de transición del incremento a la disminución significativa de las concentraciones de LH, E2 o de la disminución al incremento en FSH. El cuadro indica el día significativo de la tasa de incremento de LH y la disminución de la tasa de E2. El triángulo indica el aumento significativo de P4. Los números circulados se refieren a los intervalos de cambios. Modificado de (Ginther et al., 2008) .....	46
Imagen 12 Mecanismo sugerido para la regulación endocrina de la luteólisis en la yegua. (OT) Oxitocina, (OTR) Receptor de oxitocina, (COX-2) Ciclooxygenasa 2, (PGF <sub>2α</sub> ) Prostaglandina F <sub>2α</sub> Modificado de (Aurich, 2011).....	53
Imagen 13 Ultrasonografía transrectal de un folículo preovulatorio (izquierdo) y edema del útero de una yegua en celo (derecho). Modificado de (Aurich, 2011).....	56
Imagen 14 Esquema de la regulación de la actividad reproductiva estacional. Modificado de (Brinsko et al., 2011).....	58
Imagen 15 Comportamiento reproductivo de la yegua y el semental. Foto propia clínica y farmacia veterinaria J y R San Miguel Tenextatiloyan Zautla Puebla.....	63
Imagen 16 Examen físico general para detectar alguna alteración que interfiera con la capacidad reproductiva. Foto personal .....	69
Imagen 17 Examen del tracto genital interno por medio de palpación. Foto personal .....	71

Imagen 18 Yegua de 19 años diagnosticada con Síndrome de Cushing Equino. Foto personal, tomada en la Clínica de Equinos “Diteq” dirigida por la MVZ, MSc, PhD, ACVIM Maria Masri Daba .....	79
Imagen 19 Cerebro equino con disfunción de pars intermedia. Se identifica una hiperplasia de la pars intermedia con un adenoma único grande, circulo amarillo. Foto propia, caso clínico de la clínica “Diteq” dirigida por la MVZ, MSc, PhD, ACVIM Maria Masri Daba .....	81
Imagen 20 Yegua con uso de anabólicos esteroides, común en carreras parejeras en el país. Foto personal .....	89
Imagen 21 Diámetro del folículo anovulatorio hemorrágico antes y después del día esperado de la ovulación, así como cambios en las concentraciones de progesterona y LH. Adaptado de (Ginther et al., 2007) .....	93
Imagen 22 Se muestra el diámetro de los folículos preovulatorios antes de la ovulación (control) o de la formación del folículo anovulatorio hemorrágico y después de la formación de un FAH. Se muestran Las concentraciones de progesterona, LH, estradiol (E2) y cortisol en ambos grupos. El diámetro de los foliculos preovulatorios no fue diferente entre grupos entre los dias (-4) a (-1). Adaptado de (Ginther et al., 2007) .....	94
Imagen 23 Ultrasonografía modo B de una yegua con fallo en la ovulación y desarrollo de un folículo anovulatorio hemorrágico (FAH). (Superior izquierdo 8h, superior central 16h, superior derecho 24h, inferior izquierdo 32h, inferior central 40h e inferior derecho 56h) Adaptado de (Cuervo-Arango & Newcombe, 2013) .....	98
Imagen 24. Ultrasonografía Doppler a color, la cual muestra señales de vascularización en las paredes del folículo ovulatorio un día antes de la ovulación (izquierda), un día antes de la ovulación esperada en un folículo que formó un FAH (centro) y la pared luteinizada del FAH en el día 8 (derecha). Adaptado de (Ginther et al., 2007) .....	99
Imagen 25 Ultrasonografía prequirúrgica en escala de grises y fotografías de ovario después de su remoción quirúrgica. Nótese la	

presentación multi-quística en las imágenes inferiores. Adaptado de (Crabtree, 2011).....	105
Imagen 26 Diagrama de flujo de la evaluación de yeguas con comportamiento agresivo o anormal. a = anormal, n = normal HGC = hemograma completo DLN = dentro de límites normales. Adaptado de (Lomas-Nout & Beacom, 2015) .....	108
Imagen 27 Promedio +/- el error estándar de la concentración de progesterona (P4), PGFM, estradiol (E2), LH y prolactina en el grupo con intervalos inter-ovulatorios normales y el grupo con PCL. (G) Probabilidad del principal efecto del grupo (d) día, (GD) interacción observada, el asterisco (*) indica el día con diferencia de (P<0.05) entre grupos. Adaptado de (Santos et al., 2015).....	116
Imagen 28 Imagen ultrasonográfica, el círculo blanco marca el cuerpo lúteo hiperecoico en un ovario de yegua. Modificado de (Brinsko et al., 2011) .....	118

### 13. LISTA DE CUADROS

Tabla 1 Principales factores de crecimiento en la reproducción y su función, información recopilada de (Hafez et al., 2002) y (Aurich, 2011) .....	38
Tabla 2 Desarrollo folicular durante el ciclo estral de la yegua: Diámetro folicular, concentraciones hormonales en la circulación periférica y acontecimientos en el folículo dominante. Modificado de (Aurich, 2011) .....	48
Tabla 3 Intervalos estrales anormales, se enlistan las principales alteraciones que modifican el intervalo entre estros y se describen brevemente las alteraciones no endocrinas. Información modificada de (Carleton, 2011).....	74
Tabla 4 Valores normales y en yeguas diagnosticadas con TCG/TCGT de inhibina, testosterona, estradiol, progesterona y hormona antimulleriana en yeguas ciclando. Los valores son los sugeridos por el laboratorio de endocrinología de la Universidad de California Davis excepto el marcado con asterisco (*), el cual lo reporta la Universidad de Tehrán. Adaptado de (McCue et al., 2006) se agrega por primera vez a la tabla la hormona antimulleriana. ....	109